

ZUR PRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT  
ANALGETISCHER SUBSTANZEN

von

Ursula Schönberg, geb. Schmidt

1967



Aus der Konservierenden Abteilung  
(Leitung: Prof. Dr.Dr. W. Ketterl)  
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz  
(Direktor: Professor Dr. F. Jung)

---

ZUR PRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT ANALGETISCHER SUBSTANZEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

URSULA SCHÖNBERG, GEB. SCHMIDT

aus Bad Kreuznach

Mainz 1967



DEKAN : Professor Dr. Dr. Thews  
REFERENT : Professor Dr. Dr. P. Riethe  
KORREFERENT: Professor Dr. Dr. W. Ketterl

MEINEM LIEBEN MANN GEWIDMET

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                    | Seite   |
|------------------------------------|---------|
| 1. Der Schmerzsin                  | 1 - 5   |
| 2. Die Analgesimetrie              | 6       |
| 3. Die Analgetika                  | 7 - 14  |
| 4. Die Tranquillantien             | 15 - 18 |
| 5. Versuchsanordnung und Methodik  | 19 - 21 |
| 6. Die Versuchssubstanzen          | 22 - 27 |
| 7. Auswertung der Ergebnisse       | 28 - 30 |
| 8. Statistische Methodik           | 31 - 41 |
| 9. Resultate                       | 42 - 43 |
| 10. Ergebnisse und ihre Diskussion | 44 - 45 |
| 11. Zusammenfassung                | 46      |
| 12. Literaturverzeichnis           | 47 - 49 |
| 13. Anhang                         | 52 - 79 |

# Der Schmerzsin

Müller-Limmroth, W. (1964) bezeichnet das "Schmerzverhalten" als instinktiv und rücksichtslos. Der Schmerz steht als eine Natureinrichtung im Dienste der Selbsterhaltung. Nach Ther, L. (1964) ist er "der große Warner, er hilft Gefahren zu vermeiden oder zu beseitigen, denn ein äußerer Körperteil, dem das Schmerzgefühl durch irgendeinen Eingriff verloren ging, geht früher oder später zugrunde". Man unterscheidet verschiedene Schmerzqualitäten, wie hell, dumpf, schneidend, bohrend, ziehend usw. Nach Müller-Limmroth, W. (1964) kann nur derjenige diese Klassifikation angeben, der den Schmerz selbst empfunden hat. Die Schmerzentstehung beruht auf einer Gewebeschädigung, die mechanisch, thermisch, chemisch oder elektrisch bewirkt werden kann. Auf einen Schmerzreiz folgt eine Latenzperiode. Bei allen schmerzhaften Ereignissen wird zunächst der Organismus über den nervus sympathicus in Alarmzustand versetzt. Während man lange an der Existenz eines spezifischen Schmerzsinneres zweifelte, hat die elektrophysiologische Analyse ergeben, daß die Schmerzempfindung autonomer Natur ist.

Jede Nervenfaser leitet stets denselben Empfindungstyp, wobei es gleichgültig ist, wie sie gereizt worden ist. Topophysiologische Schmerzen sind nur auslösbar an den Schmerzpunkten, von denen sich auf der Haut durchschnittlich 175 auf 1 cm<sup>2</sup> befinden. Außerdem befinden sich Schmerzpunkte an zahlreichen anderen Stellen der menschlichen Gewebe, nur einige Gewebe sind Schmerzunempfindlich, wie z.B. das Innere des Zentralnervensystems.

Mehrere Schmerzempfindungen von verschiedenen Stellen summieren sich nicht, auch fehlt eine räumliche Schmerzsummation;

hierbei strahlt aber der Schmerz auf die Nachbarschaft aus, was zu Lokalisationsschwierigkeiten führen kann, z.B. bei Zahnschmerzen.

Bei den Schmerzrezeptoren handelt es sich um Nocireceptoren; dies sind myelinarme freie Nervenverästelungen. Man nimmt nach Ther, L. (1964) an, daß chemische Stoffe den adäquaten Reiz auf das Schmerzrezeptorensystem darstellen. Da marklose Fasern phylogenetisch die ältesten Nervenfasern sind, muß auch der Schmerz die phylogenetisch älteste Empfindungsart sein.

Die auf Schmerzreizung ausgelösten peripheren Erregungen verlaufen nach Müller-Limmroth, W. (1964) über zwei verschiedene Faserklassen:

- a) die  $1\ \mu$  dicken, marklosen C-Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 1 m/sec;
- b) die 3 -  $7\ \mu$  dicken, markhaltigen  $A\delta_2$ -Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 8 - 17 m/sec.

Diesen beiden Faserklassen sind nach zentraler Verarbeitung zwei verschiedene Schmerzerlebnisse zugeordnet; der 1. helle, stechende Schmerz, dem der 2. brennende, anhaltende oder dumpfe Schmerz folgt.

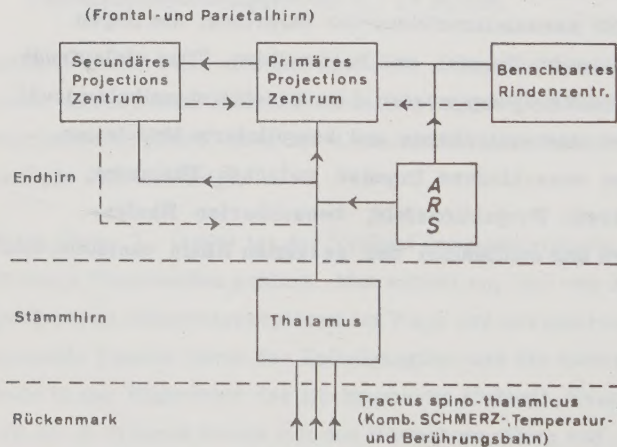
Nach Ther, L. (1964) ist der Verlauf der Schmerzbahn noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. Man nimmt an, daß von den peripheren Schmerzrezeptoren im Wege des peripheren Nerven sensible Fasern durch das Spinalganglion und die hinteren Wurzeln in das Hinterhorn des Rückenmarks ziehen (1. Neuron), wo sie in Synapse treten mit den Hinterhornzellen und sodann

durch die Commissura anterior auf die andere Seite kreuzen. Weiterhin ziehen sie im sogenannten kontralateralen Vorderseitenstrang durch die Medulla oblongata zum Thalamus opticus (2. Neuron). Das hier beginnende 3. Neuron endet im Gyrus centralis posterior. Neben dieser "medullären Hauptschmerzbahn" gibt es noch andere, wie z.B. eine "paramedulläre" im sympathischen Grenzstrang.

Berz, A. (1966) nimmt an, daß keine Trennung der sensorischen Bahn nach Modulation besteht, also z.B. nach Schmerz, Berührung, Temperatur usw., sondern die entsprechenden Leitungsbahnen scheinen einheitlich zu sein. Die Schmerzimpulse werden unter Einfluß des sog. aktivierenden reticulären Systems vom Stammhirn auf die Hirnrinde projiziert. Wesentlich für die Schmerzempfindung, deren zentraler Sitz in der phylogenetisch älteren subcorticalen Grisea im Bereich des Stammhirns liegt, sind die Assoziationsfelder der Hirnrinde. Sie liegen vor allem im Frontal- und Parietalhirn. "Das einlaufende sensible Erregungsmuster ( im Tractus spinothalamicus) erfährt eine weitgehende und komplizierte Modulation, in dem verschiedene Impulse zwischen Thalamus, primärem Projektionsfeld, benachbarten Rindenfeldern und schließlich der gesamten Rinde umlaufen und von

dort auf das primäre Projektionsfeld zurückwirken" (siehe Abbildung [nach Berz, A. (1966)]. Dadurch wird eine zentrale Summation der Schmerzen vermieden. Es gibt neben speziellen Projektionsfeldern und Assoziationskernen im Bereich des Thalamus unspezifische, reticuläre Assoziationskerne. "Das reticuläre System des Thalamus übt eine unspezifische Wechselwirkung auf bestimmte Großhirnareale aus, wobei das primäre Sinnesfeld durch Rückmeldung zum Thalamus für die Erregungsverteilung und -koordinierung sorgt. Die weitere Ausarbeitung des Erregungsmusters erfolgt also durch eine Querverbindung zu anderen Rindenzentren unter Einwirkung des aktivierenden reticulären Systems. Es kommt dabei zur Vermischung mit psychischen Momenten, z. B. gespeicherter Information ähnlichen Inhaltes (Erfahrung)"

(Berz, A. (1966)).



Die Leitungsbahn des Schmerzgefühls  
nach Berz, A. (1966) S. 259

Nach Hauschild, F. (1961) gibt es folgende Möglichkeiten  
der Schmerzbekämpfung durch Pharmaka

| <u>peripher</u>         | <u>zentral</u>                                                    |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                         | Rückenmark                                                        |
| Oberflächenanästhesie   | Lumbal- bzw. Spinalanästhesie                                     |
| Infiltrationsanästhesie | Chordotomie                                                       |
|                         | Gehirn                                                            |
| Narkose                 | Zentrale Analgesie (Hirnstamm,<br>Hypothalamus, Thalamus, Rinde)  |
| Leitungsanästhesie      | Präfrontale Leukotomie                                            |
| Neurotomie              | Zentrale Leukotomie (operative<br>Ausschaltung des Schmerzfeldes) |

Möglichkeiten der Schmerzbekämpfung

-----  
nach Hauschild, F. (1961) S. 898

## DIE ANALGESIMETRIE

Die Analgesiemeßmethoden verfolgen das Ziel, die Wirksamkeit analgetischer Substanzen zu prüfen. Bei all diesen Methoden werden experimentell dosierbare Schmerzreize gesetzt, Temperaturreize, Druckreize (Nadelstiche oder Kneifen) sowie elektrische oder chemische. Es wird nun versucht, vor und nach Verabreichung der zu prüfenden Substanz von unten her die Schmerzswelle (Reizschwelle) zu erfassen, d.h. es wird mit einem unterschwelligen Reiz begonnen, der schrittweise oder kontinuierlich so lange erhöht wird, bis die erste deutliche Reaktion des Versuchsobjektes eintritt. Alle im Tierversuch angewandten Methoden messen die Reaktionsschwelle des Schmerzes. Auch am decortierten Tier sind Schmerzreaktionen vorhanden, die durch verschiedene nocireceptive Reflexe ausgelöst werden. Es bedarf also keiner psychischen Leistung für ihr Zustandekommen. Je nach Art des Schmerzes sind die Abwehrreaktionen verschieden.

Bei unseren Versuchen wurde die Zahnpulpa mit elektrischen Impulsen gereizt. Im Gegensatz zur Haut vermitteln die Zähne nur eine Empfindungsmodalität, den Schmerz. Björn, H. (1946) bestätigt dies auch für den elektrischen Reiz, der zuerst nur ein unbestimmtes Prickeln, dann aber sofort Schmerz bewirkt.

An unserer Klinik wurden bereits derartige Versuche beschrieben von Block, K. A. (1962), Mainka, H. (1962), Block, U. (1965) und Wilske, B. K. (1965).

## D I E   A N A L G E T I K A

Die Schmerzausschaltung kann nach Ther, L. (1964) grundsätzlich auf zweierlei Weise erfolgen:

1. durch Ausschaltung des Bewußtseins mit Hilfe der Narkotika,
2. bei Erhaltung des Bewußtseins durch
  - a) zentrale Analgetika
  - b) lokale Analgetika (Lokalanästhetika)

Die Einteilung der Analgetika erfolgt zunächst nach ihrer Wirkungsstärke. Man unterscheidet dabei 2 Gruppen:

1. stark wirksame Analgetika (große Analgetika), die bereits in kleinen Dosen stark analgetisch wirksam sind (in Milligramm bzw. Zentrogramm). Hierzu gehören Opiate und Morphine.
2. schwach wirksame Analgetika, die in Dezigramm- und Grammdosen analgetisch, antipyretisch und antirheumatisch wirken (Analgetika, Antipyretika, Antirheumatika).

Je nach Anwendung stehen die einen oder anderen Qualitäten im Vordergrund, die anderen Eigenschaften sind dann jeweils erwünschte oder unerwünschte Nebenwirkungen.

Nach Aussage von Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) besitzt die Gruppe der schwach wirksamen Analgetika weder narkotische noch euphorisierende noch suchterzeugende Nebenwirkungen. Die Hemmung der Schmerzempfindung ist im Zentralnervensystem lokalisiert. Bisher ist es noch ungeklärt, ob dieser Prozeß kortikal oder subkortikal abläuft.

Ther, L. (1964) stellt an ein "ideales" Analgetikum folgende Bedingungen:

1. orale und parenterale Wirksamkeit
2. sofortiger Eintritt und langes Anhalten der Wirkung
3. Atmung und Kreislauf dürfen keinen Schaden nehmen
4. der Intestinaltrakt soll unbeeinflusst bleiben
5. keine Hemmung der Diurese
6. Vermeidung von Gewöhnung und Sucht.

Die wichtigsten in der Therapie eingeführten schwach wirksamen Analgetika werden gegliedert in drei Gruppen:

1. Pyrazolderivate
2. Salicylsäurederivate
3. Anilinderivate (p-Aminophenolderivate)

### Pyrazolderivate

Der ammeisten in der Therapie verwandte Vertreter dieser Gruppe ist das Amidopyrin = Aminophenazon. (1-phenyl-2, 3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon). Es hat gute analgetische, antipyretische und antirheumatische Wirkungen.

Nach Hauschild, F. und Görisch, V. (1963) und Hauschild, F. (1956) beträgt die

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| ED (Einzeldosis)        | 0, 3 bis 0, 5 g |
| TMD (Tagesmaximaldosis) | 1, 5 g          |

Nach etwa einer Stunde tritt die maximale Wirkung ein. Der Abbau des Amidopyrins erfolgt in der Leber. Nebenwirkungen sind sehr selten. Es kommen allergische Hautreaktionen vor und gelegentlich Leukopenien, in sehr seltenen Fällen Agranulocytosen, die nach Frießel, H. (1966) tödlich verlaufen. In sehr hohen Dosen wirkt es als Krampfgift. Die letale Dosis liegt beim Menschen um etwa 10 g per os. (Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966)).

Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist das Phenylbutazon (3, 5-dioxo-1, 2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin). Da bei dieser Substanz Kumulation und bei einem Drittel aller Patienten Nebenwirkungen auftreten, darf die Tagesmenge 0, 6 g an den ersten Tagen und 0, 4 g nach längerer Zufuhr nicht überschreiten. Bei Patienten, die Phenylbutazone einnehmen, müssen Blutbild, Urinstatus, Gewicht und Faeces ärztlich kontrolliert werden. Als Nebenwirkungen treten auf:

Schädigung des Blutbildes (Leukopenien, Agranulozytosen)

Störungen des Intestinaltraktes (Oberbauchbeschwerden, Schleimhautschäden mit Blutungen, Reaktivierung alter Ulzera)

Nierenfunktionsstörungen (Wasser- und Salzretention mit deutlicher Gewichtszunahme des Patienten)

Auch können akute Leukämien auftreten.

Wegen der beschriebenen Nebenwirkungen grenzen Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) das Indikationsgebiet von Phenylbutazon nur als Gichtmittel ein.

### Salicylsäurederivate

Da die Salicylsäure = Acidum salicylicum nach Gabe per os die Magenschleimhaut reizt, wird der Acetylsalicylsäure = Acidum acetylosalicylicum der Vorzug gegeben. Friebel, H. (1966) betonte, daß es aber auch bei einer 3- bis 6-tägigen Einnahme von 3 g dieser Substanz, also von 6 Tabletten pro Tag, zu einem durchschnittlichen Verlust von 5 ml Blut pro Tag im Faeces führe. Die gastrokopischen Untersuchungen zeigten in vielen Fällen multiple hämorrhagische Läsionen mit scharf demarkierten Bezirken fokaler Nekrosen. Auch konnte der Verlust von Magenschleimhautzellen nachgewiesen werden.

Um die Magenverträglichkeit zu verbessern, soll Acetylsalicylsäure nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden, um örtlich hohe Konzentrationen zu vermeiden.

Wird Acetylsalicylsäure als Antirheumatikum benutzt, so ist eine Tagesdosis von 6 bis 10 g notwendig. Hierbei treten häufig Nebenwirkungen zentralnervöser Genese auf: Ohrensausen mit Schwindel, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit. Diese Symptome sind reversibel. Allergische Reaktionen, wie Asthma, Urticaria sind sehr selten. Da Salicylate antagonistisch gegenüber Vitamin K wirken,

sinkt während der Therapie der Prothrombinspiegel des Blutes ab. Die Vergiftungserscheinungen beruhen vor allem auf einer Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. (Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966)).

Bei der Verwendung als Analgetikum und Antipyretikum beträgt nach Hauschild, F. und Görisch, V. (1963), Hauschild, F. (1956) die

|                                  |                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ED (Einzeldosis)                 | 0,5 bis 1,0 g                                                     |
| TM (Tagesmaximaldosis)           | 6,0 g                                                             |
| DL <sub>50</sub> (Dosis letalis) | geschätzt, liegt bei etwa<br>20 bis 30 g, individuell schwankend. |

Die Ausscheidung erfolgt schnell durch die Nieren als Salicylsäure gepaart mit Glykokoll und Glucuronsäure.

Weitere Derivate sind Gentininsäure und Salicylamid. Sie sind weniger wirksam als Acetylsalicylsäure, aber besitzen geringere Giftigkeit. (Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966)).

### Anilinderivate

Zu dieser Gruppe gehören Phenacetin = Acetyl-Phenetidin (p-äthoxyacetanilid) und Paracetamol (N-acetyl-p-aminophenol). Beide Substanzen besitzen sehr gute analgetische und antipyretische Wirkungen, während die antirheumatische weniger stark ausgeprägt ist. Im Organismus wird Phenacetin in Paracetamol umgewandelt, wobei ein kleiner Teil des aufgenommenen Phenacetin in p-Phenetidin überführt wird, das als Anilinderivat ein Methämoglobinbildner ist. Nach Friebel, H. (1966) jedoch engen diese Eigenschaften die therapeutische Verwendbarkeit von Phenacetin bei Erwachsenen kaum ein, da die Methämoglobinbildung eine stark überhöhte Dosierung erfordert,

z.B. bei einer Einnahme von mehr als 1 g täglich über Monate und Jahre hinweg. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) befürworten den Ersatz von Phenacetin durch Paracetamol bei Säuglingen und Kleinkindern, da bei ihnen sehr viel leichter eine Methämoglobinbildung eintritt. Beide Autoren halten Paracetamol als "das beste einfache Analgetikum von heute!"

Nach Hauschild, F. und Görisch, V. (1963) beträgt die

ED (Einzeldosis)

0,3 bis 0,8 g

Folgende Vergiftungssymptome können nach langdauernder Überdosierung nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) auftreten:

Anämie, Zyanose, interstitielle Nephritis, Nierenpapillennekrose. Nach Friebel, H. (1966) sind Reaktionen des ZNS, Stimulation, Erregungszustände, Delirium mit anschließender Depression und Stupor und Tod im Koma beschrieben worden.

### Kombinationspräparate

Die Analgetika werden häufig untereinander und mit anderen Pharmaka kombiniert. Nach Kuschinsky, G. (1966) kann eine Kombination aus verschiedenen Gründen günstig sein:

1. Die Hauptwirkungen können sich an demselben Angriffspunkt addieren, während die Nebenwirkungen sich auf verschiedene Angriffspunkte an verschiedenen Organen oder Funktionen verteilen
2. Kombinationen können auch zweckmäßig sein zwischen Mitteln mit verschieden langer Wirkungsdauer

3. Kombination von Mitteln, die einen verschiedenen Angriffspunkt besitzen zur Erreichung eines einheitlichen klinischen Effektes.

Als Partner kommen Hypnotika, Codein, Coffein, Spasmolytica, Sedativa und andere mehr in Frage.

Die Art, Antineuralgika zu kombinieren, läßt sich nach Ther, L. (1964) in 6 Hauptverfahren einordnen:

1. Kombination von verschiedenen Derivaten einer Wirkstoffgruppe, wenn sich die Vertreter qualitativ voneinander unterscheiden
2. Verstärkung der analgetischen Wirkung von Phenacetin- und Acetylsalicylsäurehaltigen Präparaten durch Codein
3. Zusatz von Spasmolytica des Atropin- oder Papaverintyps, zur Lösung von Krämpfen der glatten Muskulatur
4. Zusatz von Coffein, das einerseits durch seine gefäßverengende Wirkung bei Kopfschmerzen schmerzlindernd wirken soll, andererseits durch seine zentralerregende Wirkung die Müdigkeit beseitigt
5. Kombination mit zentraldepressiven Mitteln aus der Gruppe der Sedativa, Schlafmittel, Neuroplegika, die am häufigsten vorgenommen wird
6. Zusatz von Speisesoda, Ascorbinsäure, Brausepulver und ähnlichem zur Verbesserung der Magenverträglichkeit.

Liegt bei der Kombination von zwei oder mehreren Mitteln ein synergistischer Effekt vor, dann kann dieser bei verschiedenem Angriffsort sogar überadditiv sein. Für diesen überadditiven Kombinationseffekt hat Bürgi, E. (1927) den Ausdruck Potenzierung gewählt, der besagt, daß die Wirkung der Kombination

über die Addition der Teilkomponenten hinausgeht. Entweder ist sie intensiver als einer Verdopplung der Einzelkomponenten entspricht, oder die Wirkungsdauer erscheint verlängert.

Nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) werden die beiden Begriffe der Addition und der Potenzierung häufig ohne genügende Präzision gebraucht. "Ergibt sich bei der Kombination zweier Heilmittel, daß die Wirkung größer ist als die lineare Addition der Wirkungen beider Substanzen allein, so kann durchaus eine einfache Addition vorliegen. Die Frage läßt sich nur auf Grund der Dosis-Wirkungskurve entscheiden. Der viel zu häufig, vor allem in der Arzneimittelwerbung, verwendete Begriff der Potenzierung ist nur dann anwendbar, wenn die Kombination zweier Substanzen mehr ergibt, als nach dem Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven erwartet werden darf. Ein solcher Vorgang ist äußerst selten."

### Wirkungsmechanismus

Während die Wirkung der Analgetika, bzw. Antipyretika, bzw. Antirheumatika gut bekannt sind, konnte bisher aber weder Wirkungsmechanismus noch Lokalisation des Angriffspunktes dieser Substanzen endgültig geklärt werden. Nach Ther, L. (1964) liegt vermutlich der Angriffspunkt der Antineuralgika wenigstens zum Teil auch in der Peripherie. Es wird angenommen, daß die schmerzperzipierenden Nervenendigungen durch bestimmte Substanzen spezifisch erregt werden, die chemisch als Oligopeotide identifiziert werden. Bei gewissen Schmerz hervorrufenden Prozessen entstehen nun Stoffe, die von Natur Peptide sind und ähnlich wie das Kallikrein, bzw. Bradikinin Schmerzerzeugend wirken. In Wespen- und Hornissengift hat man bereits bradikininähnliche Eigenschaften feststellen können. Man hat in der Subcutanflüssigkeit schmerzhafter Regionen von Patienten mit

migräneartigen Kopfschmerzen Neurokinin in vermehrter Menge aufgefunden, das man neuerdings von Bradikinin unterscheidet. Da man bei Migräne Mutterkornpräparate häufig mit gutem Erfolg anwendet, liegt die Vermutung nahe, daß diesem Vorgang ein Antagonismus gegen Bradikinin, Neurokinin bzw. 5-hydroxy-tryptamin zugrunde liegt. Auch der Wirkungsmechanismus der Salicylate und von Phenylbutazon scheint sich als Inhibitorsubstanz abzuzeichnen (Northover, E. J. und Subramanian, G. (1961)). Die Substanz P, ebenfalls ein Oligopeptid, hebt die Morphinanalgesie bei der Maus nach intravenöser Injektion wieder auf (Zetler, G. (1956)).

## Die Tranquillantien

Die Tranquillantien (engl. tranquilizer), auch Ataraktika genannt, gehören zur Gruppe der Psychopharmaka. Nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966), werden diese unterteilt in

1. Euphorika
2. Psychosomimetika
3. Neuroplegika
4. Thymoleptika
5. Tranquillantien

Trotz der zahlreichen praktischen Erfolge mit Psychopharmaka sind bisher weder Pathogenese der psychischen Erkrankungen noch Wirkungsmechanismus der bei diesen Erkrankungen wirkenden Pharmaka bekannt.

Die Tranquillantien vermögen bestimmte Bezirke des Zentralnervensystems zu dämpfen, ohne wie die Sedativa und Hypnotika Müdigkeit oder in großen Dosen Narkose hervorzurufen. Aber nicht bei allen als Tranquillantien bezeichneten Mitteln ist in therapeutischer Hinsicht ein Unterschied zu den oben genannten Pharmaka vorhanden, denn auch sie können in höheren Dosen Müdigkeit hervorrufen. Nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) haben klinische Erfahrungen gezeigt, daß Neurosen und Angstzustände auch "durch Placebo mit derselben hohen Erfolgsquote behandelt werden können wie durch Tranquillantien. Wenn diese überhaupt wirken, scheint es auf der leicht hypnotischen Wirkung zu beruhen. Dies läßt sich aber dann auch durch kleine Dosen von Hypnotika erreichen. Tranquillantien sind also nicht immer besser als Placebo oder Hypnotika."

Da Tranquillantien die Wirkungen von Antihistaminika, Hypnotika oder Alkohol verstärken, dürfen die Gefahren, die daraus im täglichen Leben entstehen können, nicht unberücksichtigt bleiben. Es sollte auch bei ihrer Verordnung daran gedacht werden, daß sie in wirksamen Dosen psychische Wirkungen besitzen, die nach Kuschinsky, G. (1966) "für die Persönlichkeit nicht immer gleichgültig sein können. Nur dann, wenn eine Antriebsminderung, affektive Verflachung, Wurstigkeit, Minderung der Reizbarkeit, Abgleiten aus der Verantwortung vom ärztlichen Standpunkt notwendig erscheint, sind diese Hilfsmittel für längeren Gebrauch indiziert."

Zu den wichtigsten Vertretern der Tranquillantien gehören

1. Meprobamat
2. Benzoediazepinderivate.

### Meprobamat

Nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966) steht Meprobamat (2-Methyl-2-n-propyl-1, 3-dihydroxy-propan-dicarbamat) in chemischer Hinsicht dem Muskelrelaxans Mephensesin nahe, es ist pharmakologisch ähnlich aber etwa achtmal länger wirksam als Mephensesin. Seine therapeutische Wirkung reicht aber bei der Beseitigung von Muskelspasmen nicht aus. Es besitzt eine hemmende Wirkung auf Hirnstamm, basale Ganglien, Thalamus und polysynaptische Reflexe.

Meprobamat ist indiziert bei seelischen Spannungszuständen und psychomotorischen Erregungen. Die Dosierung beträgt nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966)

- 3mal täglich 0,2 g bis
- 4 mal täglich 0,4 g per os

Nach 1 bis 2 Stunden ist im Blut das Maximum erreicht; zum größten Teil wird Meprobamat mit Glucuronsäure gepaart und als unwirksames Hydroxymeprobamat ausgeschieden.

Als Nebenwirkungen können allergische Reaktionen auftreten in Form von Urticaria, angioneurotischem Ödem, Purpura-Reaktionen, Arthralgien, Bronchospasmen, Kopfschmerzen, Temperaturerhöhungen und Ohnmacht (Kuschinsky, G. (1966)).

Werden höhere Dosen verabreicht, so treten Dösigkeit und mitunter Beeinträchtigungen der Reaktionsfähigkeit und der Merkfähigkeit auf, besonders wenn eine Kombination mit Alkohol oder Hypnotika vorliegt. Kuschinsky, H. (1966) warnt vor kritikloser Anwendung dieses Mittels, da bereits in verschiedenen Fällen Giftabhängigkeit und suchtfähnliche Zustände mit Entziehungserscheinungen beobachtet wurden. "Dosen von 3mal täglich 0,4 g erzeugen aber in 8 Wochen noch keine Erscheinungen von Abhängigkeit."

#### Benzodiazepinderivate

Zu ihnen gehören nach Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1966)

- a) Chlordiazepoxid (7-chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid)
- b) Diazepam (7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on)
- c) 1,3-dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,

Der Angriffspunkt dieser Substanzen liegt nach Kuschinsky, G. (1966) wohl im limbischen System. Die Benzodiazepinderivate sind auf Grund ihrer stark tranquillisierenden Wirkung bei Angst und Spannungszuständen indiziert. Sie besitzen zwar keinen antipsychotischen Effekt, können aber bei Psychosen als Hilfsmittel verwandt werden, ebenso bei Entziehungskuren von

Alkoholikern und anderen Süchtigen. Hierbei beträgt die Tagesdosis nach Kuschinsky, G. und Lüllmänn, H.(1966)

(10 bis) 20 bis 60 (bis 80) mg oral

Die Wirkung tritt erst im Laufe von 1-2-5 Tagen ein und klingt dann langsam ab; bei wiederholter Zufuhr ist daher mit Kumulation zu rechnen.

Kuschinsky, G. (1966) beschreibt nach Einnahme von höheren Dosen und größerer Empfindlichkeit folgende Nebenwirkungen: Müdigkeit und Ataxie, die besonders bei Kombination mit Schlafmitteln oder Alkohol auftreten. Ferner in einzelnen Fällen Benommenheit, Schwindel, Libido-Verlust, Appetitsteigerung mit starker Gewichtszunahme, Magen-Darmstörungen, Hauterscheinungen, Halluzinationen, und bei plötzlichem Absetzen nach längerer Einnahme Entziehungssymptome mit Krämpfen, Zittern und Erbrechen.

## VERSUCHSANORDNUNG UND METHODIK

Zur experimentellen Untersuchung der Substanzen  $M_{18}Ap752$ ,  $M_{18}Ap 752 + Z10TR$  gegenüber Placebo, die uns von der Firma Thomae zur Verfügung gestellt worden waren, benutzten wir den von Engelter, A. (1955) entwickelten "Sensotest". Dieses Gerät war bereits an unserer Klinik von Block, K. A. (1961), Mainka, H. (1965), Block, U. (1965) und Wilske, B. K. (1965) zur Registrierung von Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn herangezogen worden.

Als Reizschwelle wird die für das Zustandekommen einer Erregung gerade notwendige Energie bezeichnet, deren weitere Intensitätssteigerung eine eben schmerzhaft empfindung, die Reizschwelle wahrnehmen läßt.

Wir stellen an den anzuwendenden Reiz 4 Bedingungen: Er muß

1. genau dosierbar,
2. leicht meßbar,
3. beliebig oft und ohne Gewebsschädigung anwendbar,
4. reproduzierbar sein.

Die erste, zweite und vierte Bedingung wird von dem von Engelter, A. (1955) entwickelten "Sensotest" erfüllt, während jedoch bisher der Nachweis einer absoluten Unschädlichkeit fehlt.

Zwischen einem Zahn, einer Versuchsperson und einer indifferenten Elektrode (Armmanschette) wird eine gedämpft ausklingende Wechselspannung (Impuls) mit einer Frequenz von 1000 Hz und exponentiellem Spannungsabfall gelegt. Die Spannung wird schrittweise so erhöht, bis die Versuchsperson die erste deutliche Wahrnehmung angibt. Folgende störende Effekte werden durch die Anwendung gedämpfter Wechselspannungsimpulse vermieden:

- (1) Die Polarisation mit An- bzw. Katelektrotonus und damit eine Erhöhung oder Erniedrigung der Reizschwelle.
- (2) Das Pflüger'sche Gesetz der Polarerregung und damit die Doppelreizung beim Ein- und Ausschalten.
- (3) Die Verzerrung der Reizstromkurvenform durch kapazitive Zahnwiderstände bei Gleichstromimpulsreizung mit hohem Innenwiderstand und damit eine Änderung der Anstiegszeit und Reizdauer.

Ein Einfluß des Zahnwiderstandes wird durch einen sehr kleinen konstanten Innenwiderstand (ca. 150 Ohm) des Gerätes vermieden. Sehr wesentlich ist zudem die Möglichkeit der ständigen Kontrolle des Widerstandes während der Versuche, da dadurch Bedingungen wie Trockenheit des Zahnes und Elektrodensitz, die zur Einhaltung konstanter Verhältnisse erforderlich sind, nachgeprüft werden konnten.

Der zur Widerstandsmessung fließende Strom führte auch nach unseren Ergebnissen, wie Wilske, B.K.(1965) beobachtete, in einigen wenigen Fällen zu einer Wahrnehmung. In diesem Punkt können auch wir die Angaben von Engelter, A. (Anleitung zum Sensotest) nicht bestätigen. Ebenso stellten auch wir fest, daß bei einigen Probanden immer der gleiche Widerstand gemessen wurde, während er bei anderen von Messung zu Messung geringe Schwankungen zeigte.

Die Messung der Reizschwellen nahmen wir an vitalen Zähnen vor, die mit einer okklusalen Amalgam- oder Goldfüllung versehen waren. Die Füllung durfte weder Zahnfleisch noch einen anderen Zahn oder eine andere Füllung berühren, da sonst Fehlableitungen entstehen können. Auch wir schließen uns den Aussagen von Block, U. (1965) und Wilske, B.K. (1965) an, daß die Zähne des Oberkiefers nicht besser geeignet sind zur Messung als die des Unterkiefers. Als indifferente Elektrode diente eine aus 40 cm<sup>2</sup> große vernickelte Metallplatte bestehende Armman-schette mit einem darunter liegenden mit physiologischer Kochsalzlösung getränktem Mulltupfer. Durch die große Oberfläche ist der Über-

gangswiderstand gering. Die obengenannten Pharmaka wurden in Doppelblind-Technik an je 20 Probanden getestet. Nach Kuschinsky, G. (1963) sind die Ergebnisse der Untersuchungen nur dann zu verwerten, wenn die Versuche mit einer doppelten Kontrolle, d.h. in Doppelblind-Technik, durchgeführt werden. Um objektive Resultate zu erreichen, wurde das Placebo nicht nur geschmacklich, sondern auch im Aussehen dem Wirkstoff weitgehend angeglichen.

Das Untersuchungsgerät wurde so aufgestellt, daß seine Betätigung vom Patienten weder akustisch noch optisch oder auf sonst irgendeine Weise wahrgenommen werden konnte. Außerdem war es notwendig, daß eine Person das Gerät bediente, eine andere die Elektrode am Zahn aufsetzte. Da weder Untersucher noch Proband Kenntnis darüber haben sollten, welche Substanz verabreicht wurde, wurden die einzelnen Präparate als x, y und z chiffriert und an uns ausgegeben. Erst nach Abschluß der Versuche wurde uns die Auflösung bekanntgegeben.

x = M<sub>18</sub>Ap752 (Giareg<sup>(R)</sup>)

y = Z10TR (Adumbran<sup>(R)</sup>)

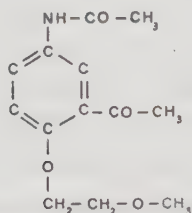
z = Placebo

Die Testung erfolgte in der Reihenfolge M<sub>18</sub>Ap752, Placebo, M<sub>18</sub>Ap752 + Z10TR.

Alle Versuche wurden mit einer Dosierung von je 2 Tabletten bzw. 4 Tabletten bei der Kombination durchgeführt, denn es hatte sich in Vorversuchen mit einfacher Dosierung gezeigt, daß eine wesentliche Wirkungsverbesserung bei einer größeren Dosis eintrat. An den Versuchen nahmen nur männliche Probanden teil, die zum größten Teil Studenten waren. Sie wurden angehalten, weder kurz vor den Versuchen, noch während dieser Nahrung, Alkohol, Coffein oder Nikotin zu sich

## DIE VERSUCHSSUBSTANZEN

$M_{18}$ Ap752 ist ein Derivat des Aminoacetophenon, also ein Phenol, mit einer Acetogruppe ( - CO - CH<sub>3</sub> ), einer Acetaminogruppe ( - NH - CO - CH<sub>3</sub> ) und einer Methoxy-Äthoxy-Gruppe ( -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>3</sub> ) als Substituenten. Das 2- (2-Methoxy-äthoxy) - 5 - acetamino - acetophenon besitzt folgende Strukturformel:



Die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung dieses Präparates wurde an verschiedenen Tierexperimenten und am Menschen nachgewiesen.

Die analgetische Wirkung wurde an Mäusen nach der Hot-Plate-Methode von Chen, J. und Beckmann, H. (1951) und in einigen Versuchsreihen nach der Haffner'schen Schwanzklemmenmethode (1929) ermittelt.

Kadatz, R. und Ueberberg, H. (1965) stellten nach der ersteren Methode eine relative Wirkungsstärke von Ap752: Phenacetin : N - Acetyl-p-aminophenol fest.

|    |                  |   |                 |
|----|------------------|---|-----------------|
| a) | intra peritoneal | = | 2,53 : 1 : 0,49 |
| b) | per os           | = | 2,38 : 1 : 0,48 |

Das Ergebnis der Analgesieprüfung nach Haffner zeigt bei Ap752 eine ED<sub>50</sub> von etwa 290 mg/kg i.p. Für die beiden Vergleichssubstanzen liegt die ED<sub>50</sub> höher als 450 mg/kg. Sie konnte nicht genau bestimmt werden, da die Dosierung dafür bis in den toxischen Bereich hätte gesteigert werden müssen.

Die temperatursenkende Wirkung von Ap752 begann wenige Minuten nach i.p. und oraler Gabe. Das Maximum der Wirkung wurde etwa 1 1/2 Stunden nach i.p. Injektion und 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Wirkungsdauer von der Applikation bis zum Wiederanstieg um die Hälfte der maximalen Temperatursenkung betrug nach 50 mg/kg i.p. 3 Stunden und nach 200 mg/kg per os etwa 8 Stunden.

Die antiinflammatorische Wirkung wurde mittels der durch Formalin, Dextron, Hühnereiweiß und Kaolin hervorgerufenen Pfotenödeme bei der Ratte beurteilt. Sie werden durch Ap752 stärker als durch die Vergleichssubstanzen Phenacetin und N-Acetyl-p-Aminophenol gehemmt. Nur in den Versuchen mit Carragenin wirkte die Verbindung schwächer als die Vergleichssubstanzen. Kreislauf, Atmung und Herzfrequenz wurden durch hohe parenterale Dosen von Ap752 nicht beeinflusst. Weiterhin wurde bei Mäusen eine mobilitätsmindernde ED<sub>50</sub> von 65 mg/kg per os festgestellt.

Die analgetische Wirkung von M<sub>18</sub>Ap752 wurde am Menschen u. a. durch folgende Untersuchungen geprüft. Eigelsreiter, H. (1964) testete das Verhalten der Schmerzempfindung an der Haut bei Wärmebestrahlung unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka und er konnte eine stärkere analgetische Wirkung und Wirkungsdauer von M<sub>18</sub>Ap752 gegenüber Phenacetin feststellen.

Weiterhin wurde von Müller-Limmroth, W. und Schwalm, E. (1965) mit Hilfe des Algotupillo-Grammes (Registrierung der durch elektrische Schmerzreizung bewirkten Pupillenerweiterung) die analgetische Wirkung von M<sub>18</sub>Ap752 geprüft. Nach p.o. Zufuhr von 600 mg M<sub>18</sub>Ap752 wurde nach 45 Minuten Einwirkungsdauer das APG signifikant verkleinert. Block, U. (1965), die mit Hilfe des von Engelter, A. (1955) entwickelten Sensotest-

Gerätes Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn nach Prämedikation von analgetischen Substanzen maß, konnte feststellen, daß der Unterschied von  $M_{18}Ap752$  gegenüber Placebo bereits nach 15 Minuten bis zum Zeitraum von 60 Minuten gesichert ist. Nach 75 Minuten ist der Wirkungsunterschied nur noch auffällig.

### Toxikologie:

Kadatz, R. und Ueberberg, H. (1965) beschrieben die toxikologischen Wirkungen von Ap752. Nach ihren Untersuchungen wirkt Ap752 nicht Methämoglobinbildend.

Die akute Toxizität betrug bei weißen Mäusen bei i.p. Injektion:

Ap752  $LD_{50}$  826 (762 - 895) mg/kg i.p. 70 Tiere,

Bei oraler Gabe mittels Schlundsonde betrug sie:

Ap752  $LD_{50}$  2175 (1840 - 2572) mg/kg p.os 50 Tiere.

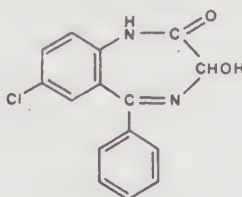
Das Vergiftungsbild weist auf eine zentrale Schädigung hin. Die Tiere sind zunächst gedämpft, der Muskeltonus herabgesetzt, die Bewegungen ataktisch. Später Seitenlage, Aufhebung des Umdrehreflexes, Atemdepression und Auskühlung. Vereinzelte Muskelzuckungen oder kurze, klonische Krämpfe. Nach letalen Dosen trat der Tod sowohl nach i.p. als nach oraler Substanzgabe meist nach 1 - 4 Stunden ein. Nach toxischen aber nicht letalen Dosen waren die Tiere nach 24 Stunden weitgehend und nach 48 Stunden vollständig erholt. Die chronische Verfütterung von Ap 752 in hohen Dosen an Ratten über 3 Monate führte zu keiner histologisch nachweisbaren Schädigung.

$M_{18}Ap752$  stand uns in Tablettenform mit je 300 mg Wirkstoff pro Tablette zur Verfügung. Es wurden jeweils 2 Tabletten Substanz an die Probanden ausgegeben.

## Z10TR

=====

ist eine Substanz aus der Reihe der Benzodiazepine. Es handelt sich um 7 -Chlor - 1,3 - dihydro - 3 - hydroxy - 5 - phenyl - 2H - 1,4 -benzodiazepin - 2 - on, dessen Strukturformel lautet:



Das gelblich-weiße Pulver ist in Wasser nicht, in Alkohol und Chloroform schwach löslich.

Z10TR wurde von Klupp, H. und Kähling, J. (1965) mit einer größeren Zahl von pharmakologischen Methoden vergleichend untersucht. Z10TR besitzt eine zentralrelaxierende Wirkung. Es hemmt den multisynaptischen, gekreuzten Extensorreflex, ohne eine ebensolche Wirkung auf den Patellarsehnenreflex auszuüben. Es hebt die durch Strychnin ausgelöste Steigerung des Extensorreflexes auf. Ebenso wird die Toxizität von Strychnin an Mäusen abhängig von der Dosis gesenkt.

Bei der Messung der Spontanmotilität an Mäusen durch Klupp, H., und Kähling, J. (1965) lag bei Z10TR die

DE<sub>50</sub> ..... bei 40 mg/kg.

Bei niedrigeren Dosen kam es nicht nur zu keiner Verminderung der Motilität, sondern diese war sogar auf das 1,5fache der Kontrollen gesteigert. Die anregende Wirkung von Z10TR zeigte sich auch im "open-field" - Test an Ratten ebenfalls durchgeführt von Klupp, H. und Kähling, J. (1965). Die Tiere waren aktiver als die Kontrolltiere und bewegten sich freier. Bei Gabe von 20 mg/kg Z10TR sprangen sie vom Tisch, was als Reaktionsverminderung auf äußere Reize betrachtet werden kann. Dies zeigte sich auch

besonders deutlich an aggressiven Rhesusaffen, die bei 20 mg/kg Substanz nach 30 Minuten ihre Abwehrreaktionen verloren und ebenfalls an Goldhamstern, die bei 2 mg/kg Substanz eine um 90 % verminderte Abwehrreaktion auf Anblasen verloren.

Nach Petrilowitsch, N. und Richert, J. (1965) äußerte sich bei Untersuchungen über das Konfliktverhalten von Ratten der Effekt von 10 mg/kg Z10TR in einer erhöhten Strafreiztoleranz. Das Wesen der Konfliktsituation liegt in der gleichzeitigen Signalisierung von Fütterung und "Strafe" (elektrischer Schlag). Die Freigabe des Futters erfolgt im Sinne eines eingeschliffenen Reflexes auf Tastendruck. Nach Gabe von Z10TR nahmen die Tastendrucke wieder zu und die Schreckpause nach den elektrischen Schlägen wurde verkürzt.

#### Toxikologie:

Nach Untersuchungen von Klupp, H. und Kähling, J. (1965) über die akute Toxizität von Z10TR an Mäusen ergaben sich folgende Werte:

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| Z10TR DL <sub>50</sub> ..... | 12 g/kg p.os |
| Z10TR DL <sub>50</sub> ..... | 2 g/kg i.p.  |

Chronische Toxizitätsuntersuchungen an Ratten und Hunden, die über ein Jahr das 200fache der therapeutischen Dosis erhielten, ergaben nach Petrilowitsch, N. und Richert, J. (1965) keinen Anhalt für substanzbedingte Organschädigungen. Gleiches gilt auch für gezielte toxikologische Versuche, bei denen zur Provokation von Organschäden vier Wochen lang hohe Dosen bis zu 960 mg/kg eingesetzt wurden.

#### Klinik:

Petrilowitsch, N. und Richert, J. (1965) stellten nach klinischen Untersuchungen fest, daß sich Z10TR bei psycho-vegetativer Labilität unterschiedlicher Genese als Tranquilizer gut eignet. Sie beobachteten keine störenden Nebenwirkungen; Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwin-

digkeit und Urinstatus zeigten nichts Krankhaftes. Auch ergaben sich keine Hinweise auf einen Gewöhnungseffekt oder Tachyphylaxie. Mathey, H. G. (1965), der bei 210 Patienten, die unter vegetativ-funktionellen Beschwerden litten, Z10 TR klinisch erprobte, konnte bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 28 Tagen in nahezu allen Fällen eine gute vegetative Stabilisierung der Patienten erreichen. Er stellte fest, daß Z10TR keine enthemmende Wirkung besitzt und weder Kritikfähigkeit noch Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Somit stehe einer ambulanten Verordnung nichts im Wege.

Z10TR stand uns in Tablettenform mit jeweils 10 mg Wirkstoff pro Tablette zur Verfügung. Es wurden jeweils 2 Tabletten Z10TR + 2 Tabletten  $M_{18}Ap752$  gleichzeitig an die Probanden ausgegeben.

## AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

### Versuchsaufbau

Die zu vergleichenden Medikamente lagen in Tablettenform vor und wurden an je 20 Versuchspersonen getestet.

Mit dem Senso-Testgerät wurde vor Versuchsbeginn die Reizschwelle durch mehrfache Bestimmung festgelegt. In Abständen von jeweils 15 Minuten nach Einnahme der Tabletten wurde erneut die Reizschwelle bestimmt. Das Gerät stand dabei so, daß es vom Probanden nicht eingesehen werden konnte. Für die Auswertung wurde die Zunahme der Reizschwelle in dB angegeben. Wurde die vor Versuchsbeginn festgelegte Schwellenspannung während des Versuchs unterschritten, wurden negative dB-Werte angegeben.

Die Testung erfolgt mit wenigen Ausnahmen in der Reihenfolge  $M_{18}Ap752$ , Placebo,  $M_{18}Ap752 + Z10TR$ . Für die Auswertung wurde angenommen, daß die Reihenfolge der Applikation die Wirkung der einzelnen Medikamente nicht beeinflußt hat, insbesondere daß kein Lerneffekt vorlag.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse gestatten jedoch nicht, diese Hypothese zu prüfen.

### Protokolle und kurvenmäßige Darstellung der Meßwerte

Auf den Seiten 52 - 71 folgen die Versuchsprotokolle der von uns getesteten Probanden mit den jeweiligen Zeitwirkungskurven der Substanzen  $M_{18}Ap752$ , Placebo und  $M_{18}Ap752 + Z10TR$ . Auf der Abszisse wurde linear die Zeit in Minuten und auf der Ordinate linear die Reizschwellendifferenz zwischen Ausgangswert (ohne Medikation) und dem Wert beim jeweiligen Meßzeitpunkt in dB aufgetragen. Hierbei wurde der Meßwert ohne Medikation gleich 0 gesetzt, wurde er unterschritten, so wurden negative dB-Werte angegeben. Somit erreichten wir eine graphische Darstellung der Meßergebnisse.

Zu den Protokollen:

Wir führten die Untersuchung im doppelten Blindversuch durch. Von einer neutralen Person wurden die Substanzen wie folgt chiffriert und an uns ausgehändigt. Erst nach Abschluß der Versuche wurde uns die Auflösung bekanntgegeben.

Substanz x        =    M<sub>18</sub>AP752

Substanz z        =    Placebo

Substanz xy       =    M<sub>18</sub>AP752 + Z10TR

Es wurden jeweils 2 Tabletten verabreicht, bei der Kombination dementsprechend 4 Tabletten.

Auf der nächsten Seite folgt ein Protokoll als Beispiel.

BEISPIEL :

P R O T O K O L L Nr. 19

30

PROBAND

N a m e : Schönberg

Vorname: F.Dieter

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 80 Kg

Zahn: 6 occlusal Amalgam

Bemerkungen: leichte Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 21.9.1966 |      |      | Datum: 22.9.1966 |      |      | Datum: 23.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 7 <sup>30</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>00</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 |
| 7 <sup>45</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>15</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>15</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>30</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>15</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>45</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>45</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 | 15 <sup>00</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>00</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>45</sup>  | 150  | 24,0 | 15 <sup>15</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>15</sup>  | 150  | 23,5 |
| 9 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 | 15 <sup>30</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 |
| 9 <sup>15</sup>  | 150  | 23,0 | 15 <sup>45</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>45</sup>  | 150  | 23,0 |

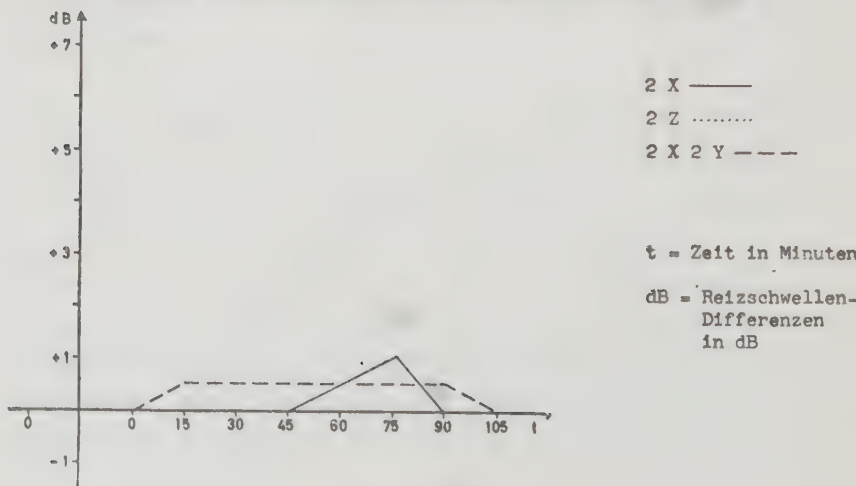
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

## Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



## STATISTISCHE METHODIK

Zunächst prüften wir mit Hilfe des Vorzeichen-Rang Tests für verbundene Stichproben nach Wilcoxon, ob das Kombinationspräparat  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  einen statistisch ausdrückbaren Unterschied gegenüber dem Placebopräparat aufweist, siehe S. 72-74. Die von Block, U. (1965) nachgewiesene statistisch signifikante analgetische Wirkung des Präparates  $M_{18}Ap752$  erübrigte eine wiederholte Prüfung desselben gegenüber Placebo.

Von Interesse war außerdem, ob ein Wirkungsunterschied zwischen  $M_{18}Ap752$  und dem Kombinationspräparat  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  bestand. Diese Überprüfung erfolgte ebenfalls an Hand des Vorzeichen-Rang-Tests für unverbundene Stichproben nach Wilcoxon, siehe Seite 75-76.

Um schließlich herauszufinden, ob zwischen den drei Präparaten überhaupt ein Unterschied besteht, bedienten wir uns des Friedman-Tests.

Die Erläuterung zu den eben angegebenen Testverfahren ist wie folgt:

Als Kriterium der Wirksamkeit eines Medikamentes bei einem Probanden wurde die Differenz zwischen Ausgangsreizschwelle (ohne Medikament) und 3 weiteren Werten nach einer Stunde, nach  $1 \frac{3}{4}$  Stunden und dem jeweiligen Maximalwert ("maximale Wirkung") verwandt. Es bestand die Frage, ob diese Prüfkriterien sich bei Placebobehandlung und Medikamentenbehandlung wesentlich, d.h. außerhalb des Zufallsbereiches unterscheiden. Zur statistischen Prüfung mußte ein Test für eine verbundene Stichprobe herangezogen werden, da ja das Prüfkriterium unter Placebo und das Prüfkriterium für die Medikamenteneinwirkung jeweils am gleichen Patienten gewonnen werden. Angewandt wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben für die Prüfung zwischen je

2 Behandlungen, für die Prüfung mehrerer Behandlungen der Friedman-Test. Das Prinzip dieser Test's soll am Wilcoxon-Test erklärt werden, der Friedman-Test ist die Verallgemeinerung auf mehrere Gruppen.

In der Darstellung des Wilcoxon-Testes folge ich fast wörtlich den Ausführungen von Pfanzagl, J. jedoch mit Verwendung eines Beispiels aus meinem Material.

Wir testen die Hypothese, daß die Kombination Analgetikum + Tranquillans die gleiche Wirksamkeit hat wie das Analgetikum allein. Ist diese Hypothese richtig, so sind die Differenzen  $d_i$  der Reizschwellen zwischen Ausgangswert und einem Wert zu einem bestimmten Zeitpunkt Realisationen zufälliger Variabler aus einer symmetrischen Verteilung mit dem Mittelwert (Median) 0: Denn wenn tatsächlich beide Präparate genau die gleiche Wirksamkeit besitzen, so muß offenbar die Differenz -5 die gleiche Wahrscheinlichkeit besitzen wie +5. Die Alternative ist, daß die Wirkungen verschieden sind. Praktisch geht man so vor, daß die Differenzen dem Absolutbetrag nach geordnet und durch ihre Rangzahlen ersetzt werden. Prüfgröße (S) ist die Summe der Rangzahlen mit den seltener vorkommenden Vorzeichen. Diese Prüfgröße wird mit dem Erwartungswert (E) bei zutreffender Nullhypothese verglichen.

$$S - E = S - \frac{n(n+1)}{4}$$

(n = Zahl der Differenzen, die nicht 0 sind).

Die Nullhypothese wurde verworfen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1 % betrug. ( $P \leq 1\%$ )

## BEISPIEL FÜR DEN VORZEICHEN-RANG-TEST NACH WILCOXON

(bei verbundenen Stichproben)

Meßwerte bei optimaler Wirkung

Tabelle 1

| Lfd.<br>Nr. | $x_1$<br>$M_{18}^{Ap752}$ | $x_2$<br>$M_{18}^{Ap752}$<br>+ Z10TR | $d_1 = x_2 - x_1$ | Rangnum-<br>mern d. abs.<br>Differenzen<br>(d.h. ohne<br>Berücksich-<br>tigung des<br>Vorzeichens | Rangnum-<br>mern mit<br>seltenerem<br>Vorzeichen |
|-------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1           | + 8                       | + 3                                  | - 5               | -15                                                                                               | + 9,5                                            |
| 2           | + 2                       | + 1                                  | - 1               | - 9,5                                                                                             | +16,0                                            |
| 3           | + 0,5                     | + 1,5                                | + 1               | + 9,5                                                                                             | + 3,5                                            |
| 4           | + 2                       | + 1                                  | - 1               | - 9,5                                                                                             | + 9,5                                            |
| 5           | + 2                       | + 1                                  | - 1               | - 9,5                                                                                             | +13,0                                            |
| 6           | + 2                       | +10                                  | + 8               | +16                                                                                               |                                                  |
| 7           | + 2                       | + 1,5                                | - 0,5             | - 3,5                                                                                             |                                                  |
| 8           | + 1                       | + 1,5                                | + 0,5             | + 3,5                                                                                             |                                                  |
| 9           | 0                         | 0                                    | 0                 |                                                                                                   |                                                  |
| 10          | + 0,5                     | + 1,5                                | + 1               | + 9,5                                                                                             |                                                  |
| 11          | + 2                       | + 1,5                                | - 0,5             | - 3,5                                                                                             |                                                  |
| 12          | + 1                       | + 0,5                                | - 0,5             | - 3,5                                                                                             |                                                  |
| 13          | 0                         | 0                                    | 0                 |                                                                                                   |                                                  |
| 14          | + 3                       | + 2                                  | - 1               | - 9,5                                                                                             |                                                  |
| 15          | + 1,5                     | + 1,5                                | 0                 |                                                                                                   |                                                  |
| 16          | + 2                       | + 2                                  | 0                 |                                                                                                   |                                                  |
| 17          | + 2                       | + 3,5                                | + 1,5             | +13                                                                                               |                                                  |
| 18          | + 1,5                     | + 1                                  | - 0,5             | - 3,5                                                                                             |                                                  |
| 19          | + 1                       | + 0,5                                | - 0,5             | - 3,5                                                                                             |                                                  |
| 20          | + 4                       | + 1,5                                | - 2,5             | -14                                                                                               |                                                  |

Rangsumme S der (1) 51,5  
Rangnummern m.  
selten. Vorzeich.

$E = \frac{n(n+1)}{4}$  (2) 68

(1) - (2) (3) -16,5

Im Beispiel S (Tabelle 1) beträgt die Differenz zwischen S - E = 16, 5, dieser Wert liegt noch im Zufallsbereich, die Nullhypothese kann also nicht verworfen werden.

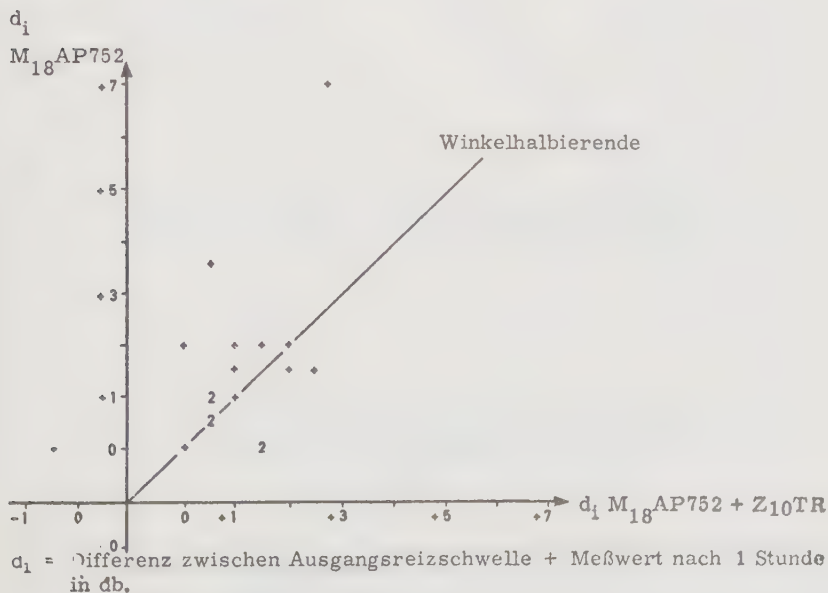
In dieser Arbeit wurde der Wilcoxon-Test angewandt zum Vergleich eines bekannten Analgetikums mit demselben + einem Tranquillans und zum Vergleich dieser Kombination mit Placebo.

Zusätzlich verglichen wir auf den Seiten 36 - 41 mit Hilfe von Diagrammen graphisch die Meßergebnisse der verschiedenen Substanzen untereinander.

Hierzu zeichneten wir in Koordinatensysteme, deren Abszisse und Ordinate die Reizschwellenveränderungen der jeweils zu vergleichenden Substanzen darstellen, die entsprechenden Meßergebnisse aller Probanden ein. Als Meßzeitpunkt nahmen wir die Reizschwellendifferenz  $d_1$  zwischen Ausgangswert, 1-Stunden-Wert, 1 3/4-Stunden-Wert und Maximalwert. Durch die Einzeichnung der Winkelhalbierenden in die Koordinatensysteme konnten wir eine Wirkungsstreuung der verschiedenen Präparate beobachten. Lagen alle Meßwerte auf der Geraden, so bedeutete dies eine gleichstarke Wirkung der zu vergleichenden Substanzen, lagen mehr Meßwerte oberhalb der Geraden, so konnte man auf eine stärkere Wirkung des Präparates schließen, das die Ordinate darstellte.

#### BEISPIEL FÜR DEN GRAPHISCHEN VERGLEICH ZWISCHEN

$M_{18}AP752$  und  $M_{18}AP752 + Z10TR$  nach 1 Stunde

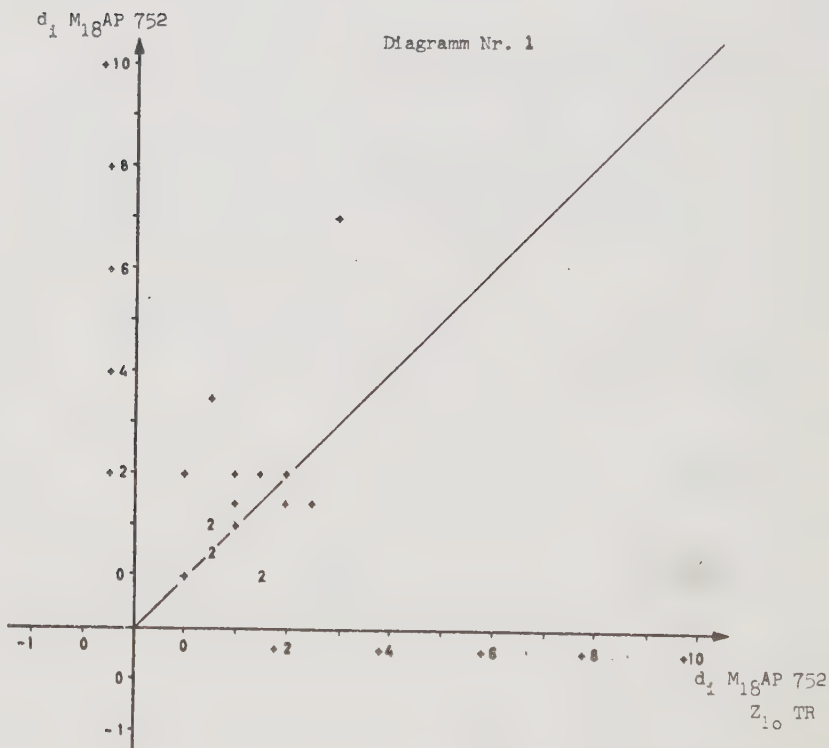


GRAPHISCHER VERGLEICH NACH 1 STUNDE ZWISCHEN :

$M_{18}AP752$  und  $M_{18}AP752+Z_{10}TR$  siehe Diagramm Nr.1

$M_{18}AP752$  und Placebo siehe Diagramm Nr.2

$M_{18}AP752+Z_{10}TR$  und Placebo siehe Diagramm Nr.3

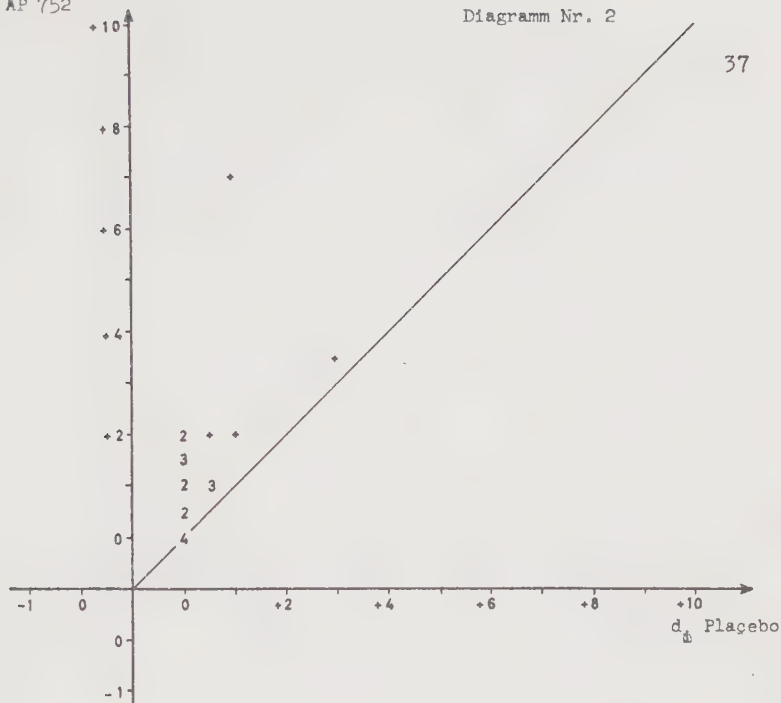


$d_1$  = Reizschwelldifferenz zwischen Ausgangswert und Wert bei jeweiligem Messzeitpunkt

$d_1$  M<sub>18</sub> AP 752

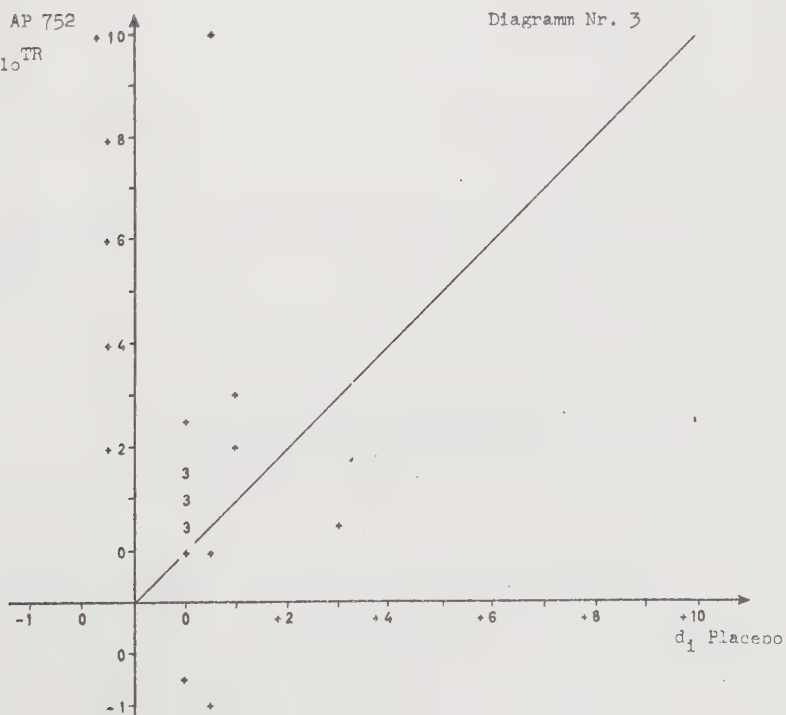
Diagramm Nr. 2

37



$d_1$  M<sub>18</sub> AP 752  
+ Z<sub>10</sub> TR

Diagramm Nr. 3



GRAPHISCHER VERGLEICH NACH  $1\frac{3}{4}$  STUNDEN ZWISCHEN  
=====

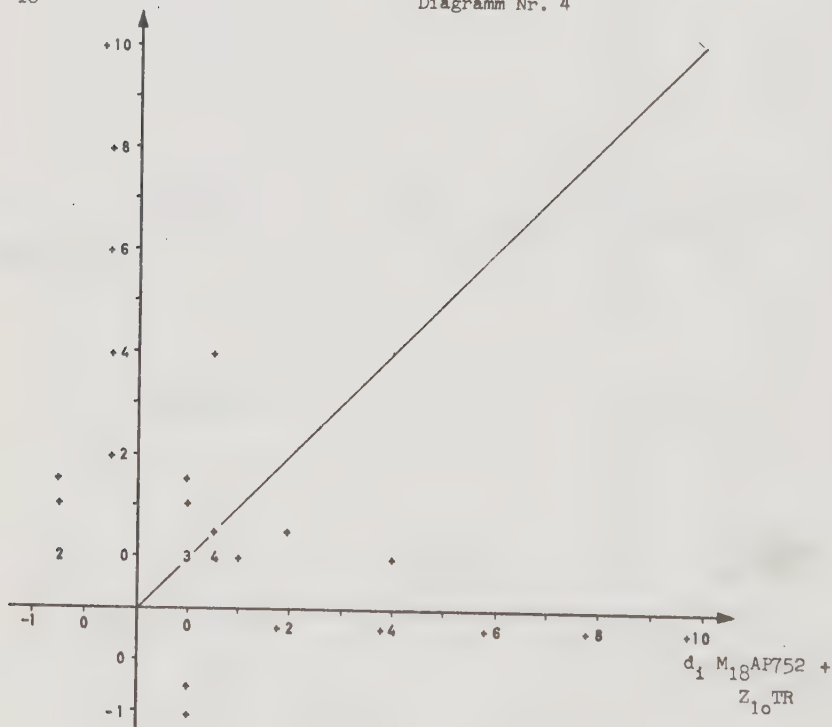
$M_{18}Ap752$  und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  siehe Diagramm Nr.4

$M_{18}Ap752$  und Placebo siehe Diagramm Nr.5

$M_{18}Ap752+Z_{10}TR$  und Placebo siehe Diagramm Nr.6

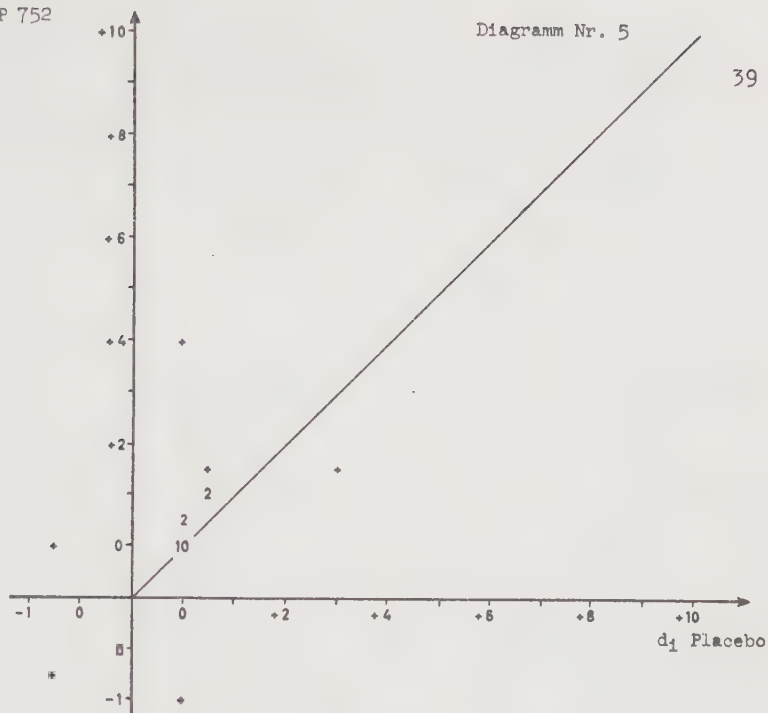
$d_1 M_{18} AP 752$

Diagramm Nr. 4

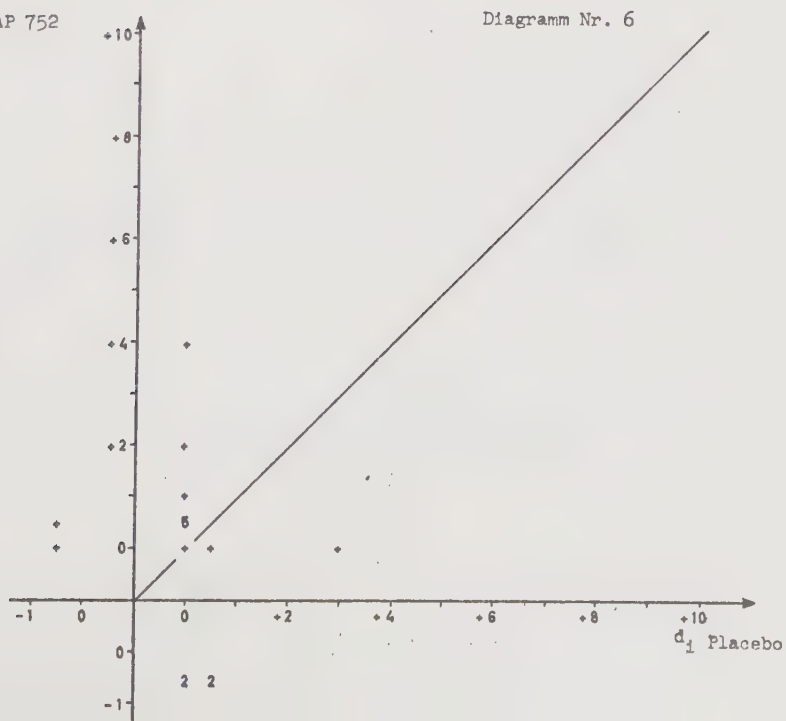


$d_1$  = Reizschwellendifferenz zwischen Ausgangswert und  
Wert bei jeweiligem Messzeitpunkt

$d_1 M_{18}$  AP 752



$d_1 M_{18}$  AP 752

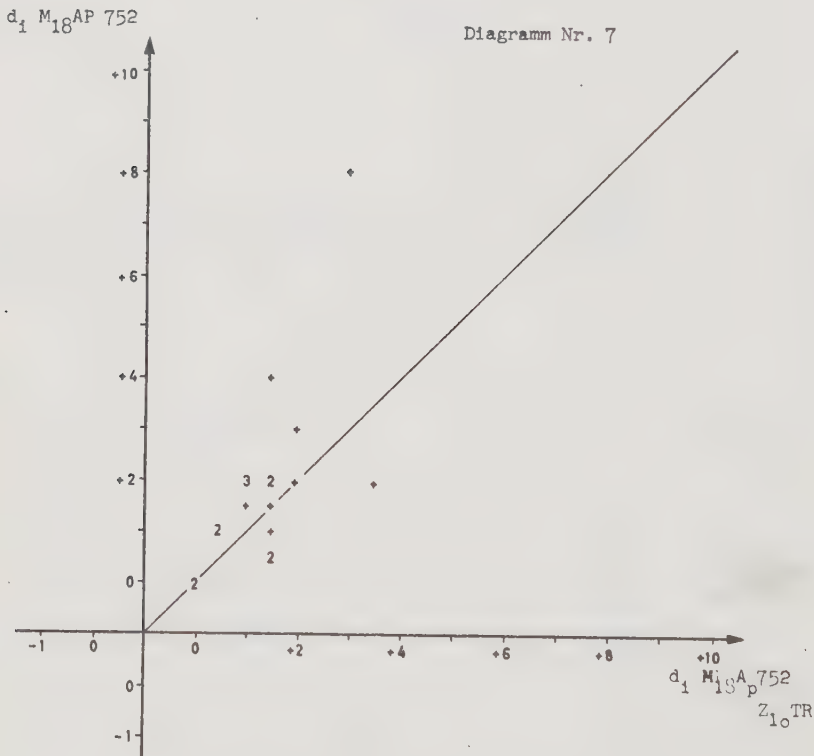


GRAPHISCHER VERGLEICH BEIM WIRKUNGSMAXIMUM ZWISCHEN :

$M_{18}Ap752$  und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  siehe Diagramm Nr. 7

$M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  und Placebo siehe Diagramm Nr. 8

$M_{18}Ap752$  und Placebo siehe Diagramm Nr. 9

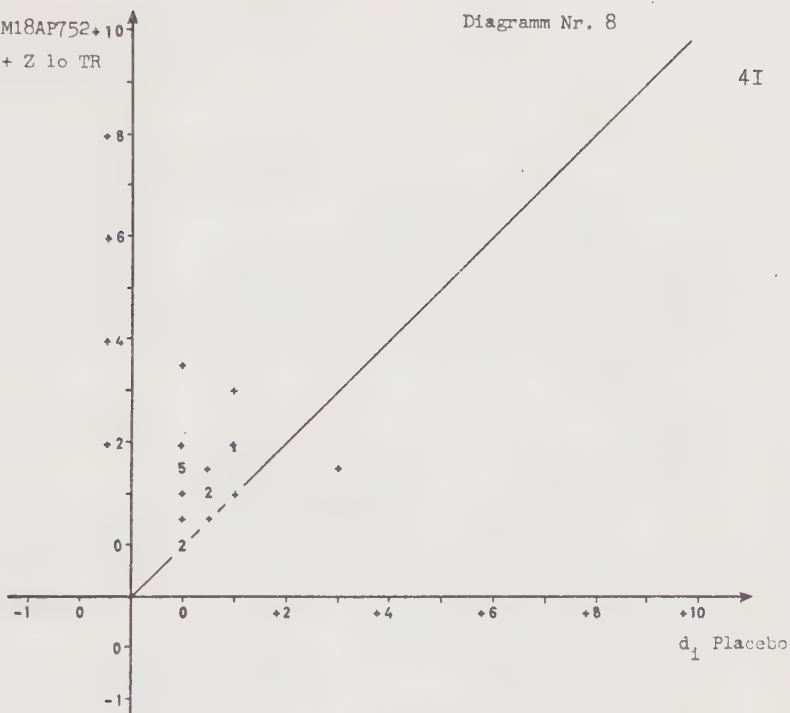


$d_1$  = Reizschwelldifferenz zwischen Ausgangswert und Wert bei jeweiligem Messzeitpunkt

$d_1$  M18AP752+10  
+ Z 10 TR

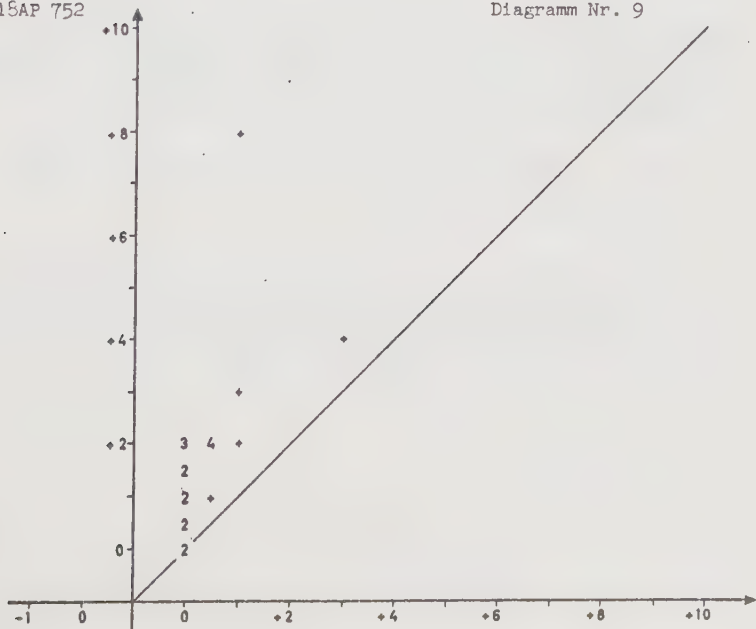
Diagramm Nr. 8

4I



$d_1$  M18AP 752

Diagramm Nr. 9



## RESULTATE

### 1.) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des Friedman-Tests

Ergebnisse der Prüfung, ob zwischen Placebo,  $M_{18}Ap752$  und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen, sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2

| <u>Prüfkriterium</u>  | <u>Signifikanz <sup>+) </sup></u> |
|-----------------------|-----------------------------------|
| nach 1 Stunde         | +                                 |
| nach 1 3/4 Stunden    | ∅                                 |
| bei maximaler Wirkung | +                                 |

+) + = signifikant  
( $P \leq 1\%$ )

∅ = nicht  
signifikant

Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich, daß  $M_{18}Ap752$  und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  eine signifikante Reizschwellenerhöhung bei den Meßwerten nach 1 Stunde und bei maximaler Wirkung zeigen, während nach 1 3/4 Stunden keine signifikante Reizschwellenerhöhung mehr vorhanden ist.

### 2.) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse des Wilcoxon - Test's

Ergebnisse der Prüfung, ob zwischen Placebo und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  und weiterhin zwischen  $M_{18}Ap752$  und  $M_{18}Ap752 + Z_{10}TR$  statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen, sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3

| <u>Prüfkriterium</u> | <u>Vergleich zwischen</u>                                                                                                      | <u>Signifikanz</u> <sup>+) </sup> |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| nach 1 Stunde        | Placebo und M <sub>18</sub> Ap752 + Z <sub>10</sub> TR<br>M <sub>18</sub> Ap752 und M <sub>18</sub> 752 + Z <sub>10</sub> TR   | +<br>ø                            |
| nach 1 3/4 Stunden   | Placebo und M <sub>18</sub> Ap752 + Z <sub>10</sub> TR<br>M <sub>18</sub> Ap752 und M <sub>18</sub> Ap752 + Z <sub>10</sub> TR | ø<br>ø                            |
| bei max. Wirkung     | Placebo und M <sub>18</sub> Ap752 + Z <sub>10</sub> TR<br>M <sub>18</sub> Ap752 und M <sub>18</sub> Ap752 + Z <sub>10</sub> TR | +<br>ø                            |

+) + = signifikant ( $P < 1\%$ )

ø = nicht signifikant

Tabelle 3 zeigt eine signifikante Reizschwellenerhöhung von M<sub>18</sub>Ap752 + Z<sub>10</sub>TR gegenüber Placebo beim 1 Stunden- + "maximalen Wirkungs"-meßwert, gegenüber M<sub>18</sub>Ap752 zeigt das Präparat zu keinem Meßzeitpunkt eine signifikante Reizschwellenerhöhung.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wir verabreichten an alle Probanden je 2 Tabletten Substanz, ohne hierbei das Körpergewicht des einzelnen zu berücksichtigen. Eine gleiche Dosis mg/kg in Tablettenform individuell für jeden Probanden herzustellen, wäre zu aufwendig gewesen. Diese Fehlerquelle blieb bei uns unberücksichtigt. Um diese auszuschalten, hätten wir im Falle eines großen Körpergewichtes mehr Substanz verabreichen müssen und dadurch eine Verstärkung der analgetischen Wirkung erreicht.

Eine weitere Fehlerquelle könnte wohl darin bestehen, daß wir bei der Reizschwellmessung auf die Aussage eines Probanden angewiesen sind, dessen Reaktion nicht immer objektiv sein muß, sondern von seiner jeweiligen Disposition abhängen kann. Wir versuchten diese Fehlerquelle möglichst einzugrenzen, indem wir nur männliche Probanden auswählten und ihnen zur Auflage machten, weder kurz vor den Versuchen noch während dieser Nahrung Alkohol, Coffein oder Nikotin zu sich zu nehmen.

Der Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben nach Wilcoxon zeigte eine signifikante analgetische Wirkung des Kombinationspräparates  $M_{18}Ap752 + Z10TR$  gegenüber Placebo zu den Meßzeiten nach 1 Stunde und bei maximaler Wirkung (s. Seite 43, Tab. 3), diese wurde durch die entsprechenden Wirkungsverteilungsdiagramme bestätigt.

Zwischen Analgetikum und Kombinationspräparat läßt sich zu keinem Zeitpunkt ein Wirkungsunterschied nach dem oben genannten Testverfahren nachweisen (s. Seite 43, Tab. 3), wogegen die graphischen Darstellungen eine geringere Wirkung des Kombinationspräparates zeigen (s. Seite 36 - 41).

Weiterhin wandten wir den Friedman-Test an. Er zeigte eine signifikante Reizschwellenerhöhung der beiden Medikamente gegenüber Placebo beim 1-Stunden-Wert und Maximalwert (s. Seite 42, Tabelle 2).

Es bleibt offen, ob das Konzentrationsverhältnis der beiden Substanzen zueinander in der Kombination, in anderen Variationen, vielleicht auch andere Ergebnisse in Bezug auf die analgetische Wirkung zeigt.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die experimentelle Prüfung analgetischer Pharmaka berichtet.

Dabei wurde das von Engelter entwickelte Senso-Testgerät benutzt, mit dem Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn nach Prämedikation analgetischer Substanzen gemessen werden können.

Wir untersuchten an 20 Probanden folgende Substanzen im doppelten Blindversuch auf ihre analgetische Wirksamkeit:

- 1.)  $M_{18}Ap752$  2 - (2 - Methoxy - äthoxy) - 5 - acet - amino - acetophenon  
2 Tabletten (300 mg / Tablette = Giareg<sup>(R)</sup>)
- 2.)  $M_{18}Ap752 + Z10TR$  2 - (2 - Methoxy - äthoxy) - 5 - acet - amino - acetophenon 2 Tabletten (300 mg / Tablette)  
+ 7 - Chlor - 1,3 - dihydro - 3 - hydroxy - 5 phenyl - 2 H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on 2 Tabletten (10 mg / Tablette  
= Adumbran<sup>(R)</sup>)
- 3.) Placebo 2 Tabletten

Die Auswertung, die nach dem Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon für verbundene Stichproben und nach dem Friedman-Test erfolgte, ergab, daß das Kombinationspräparat  $M_{18}Ap752 + Z10TR$  analgetisch wirksam ist; zwischen ihm und dem von Block, U. (1965) geprüften Präparat  $M_{18}Ap752$  ließ sich kein Wirkungsunterschied sichern. Das Kombinationspräparat zeigt eine signifikante Reizschwellenerhöhung gegenüber dem Placebopräparat. Auf Grund dieser Untersuchungen läßt sich nicht aussagen, warum das Kombinationspräparat die analgetische Wirkung des Einzelpräparates nicht übertrifft.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Berz, A. Das Schmerzphänomen bei der zahnärztlichen Behandlung von Kindern  
Zahnärztl. Rdsch., 7, 259-260 (1966)
- Björn, H. Electrical Excitation of Teeth and its Application to Dentistry  
Sv. Tandl.-Tidskr. 39, suppl. 1946 S. 31
- Block, U. Prüfungen analgetischer Substanzen mit dem Sensotestgerät  
Med. Diss., Mainz, 1965
- Block, K. A. Untersuchung über Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn unter Wirkung analgetischer Substanzen  
Med. Diss., Mainz, 1965
- Bürgi, E. Die Gelonidaantineuralgica als Kombinationsmittel  
Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 17, 793 (1927)
- Eigelsreiter, H. Der Einfluß einiger Analgetika auf den durch Wärmestrahlung beim Menschen ausgelösten Hautschmerz  
Arzneimittel-Forsch., 14, 59-62 (1964)
- Engelter, A.,  
Harnisch, H. u.  
Martin, R. Zur Methodik der Prüfung der Wirksamkeit von Lokalanästhetika und Analgetika durch elektrische Reizschwellenmessung am menschlichen Zahn  
Stoma, 1, 37 (1955)
- Friebel, H. Pharmakologie der Schmerzbekämpfung  
Fortschr. Med., 15, 595 (1966)
- Hauschild, F. Pharmakologie  
Leipzig 1956, S. 813-879
- Hauschild, F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie  
Leipzig 1961, S. 898
- Hauschild, F. u.  
Görisch, V. Einführung in die Pharmakologie und Arzneimittelverordnungslehre  
Leipzig 1963, S. 264-286, 349-351

- Kadatz, R. u.  
Ueberberg, H.      Pharmakologische und toxikologische Untersuchung eines neuen Analgetikum-Antiphlogistikums, 2-(2-methoxy-äthoxy)-5-acetaminoacetophenon  
Arzneimittel-Forsch., 15, 520-524 (1965)
- Klupp, H. u.  
Kähling, J.      Pharmakologische Wirkungen von 7-chlor-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-on  
Arzneimittel-Forsch., 15, 359-365 (1965)
- Kuschinsky, G.      Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung  
3. Aufl. Stuttgart, 1963, S. 277  
derselbe      4. Aufl. Stuttgart, 1966, S. 258, 316-318
- Kuschinsky, G. u.  
Lüllmann, H.      Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie  
2. Aufl. Stuttgart, 1966
- Mainka, H.      Untersuchungen der Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn unter Lokalanästhesie  
Med.Diss., Mainz, 1965
- Mathey, H. G.      Die Behandlung vegetativ-funktioneller Syndrome mit 7-chlor-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl 2H-1, 4-benzodiazepin-2-on  
Arzneimittel-Forsch., 15, 374-376 (1965)
- Müller-Limmroth, W.      Der Schmerzsinne und die Meßmethoden der Analgesie  
Med. Welt, 14, 751-753 (1964)
- Müller-Limmroth, W. u.  
Schwalm, E.      Allopupillometrische Beurteilung der analgetischen Wirkung von 2-(2-methoxy-äthoxy)-5-acetamino-acetophenon(Giareg) als Phenacetinaustauschsubstanz  
Arch.int. Pharmacodyn, 1, 30-42 (1965)
- Northover, B. J. u.  
Subramanian, G.      Analgesic-antipyretic drugs as inhibitors of Kallikrein  
Brit. J. Pharmacol., 17, 107 (1961)
- Petrilowitsch, N. u.  
Richert, J.      Psychiatrische Erfahrungen mit Adumbran, einem neuen Tranquilizer  
Med. Welt, 35, 1904-1906 (1965)

- Pfanzagl, J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik  
Bd 1.(2. Aufl.) 2, Berlin 1960-1962
- Ther, L. Schmerzbekämpfung einst und jetzt  
Zahnärztl. Welt, 4, 100, 102-103 (1964)  
13, 436, 440, 443 (1964)
- Wilske, B.K. . Prüfung analgetischer Substanzen durch  
elektrische Reizschwellenmessung am  
Zahn  
Med.Diss., Mainz, 1965
- Zetler, G. Substanz P, ein Polypeptid aus Darm und  
Gehirn mit depressiven hyperalgetischen  
und Morphin antagonistischen Wirkungen  
auf das ZNS  
Naunyn Schmiedebergs Arch.exp.Path.  
Pharmak., 228, 513 (1956)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. P. Riethe für die Überlassung der Arbeit und die freundliche Unterstützung herzlichst danken. -

Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozenten Dr. H. J. Lange, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Koller) für die wissenschaftliche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit.

### Lebenslauf

Am 26. 9. 1943 wurde ich in Bad Kreuznach geboren und evangelisch getauft. Mein Vater Heinz Schmidt ist als Justizamtmann beim Landgericht in Bad Kreuznach beschäftigt; meine Mutter Dorothea geb. Scharnow ist Zahnärztin und übt ihren Beruf in Rüdesheim bei Bad Kreuznach aus.

Ich habe noch drei weitere Geschwister.

In Rüdesheim, wo sich mein Elternhaus befindet, besuchte ich von 1950 bis 1954 die Volksschule. Danach war ich neun Jahre Schülerin des Staatl. Lina-Hilger-Gymnasiums in Bad Kreuznach, an dem ich am 18.2.1963 das Zeugnis der Reife erhielt. Seit dem Sommersemester 1963 bin ich Studentin der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz.

Am 20. 10. 1965 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Ich beabsichtige nunmehr nach Abschluß des zehnten Fachsemesters das zahnärztliche Staatsexamen abzulegen.



A N H A N G

PROBAND

Name : Buttmann

Vorname: Jürgen

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 80 Kg

Zahn: 6 Amalgam

Bemerkungen: starke Müdigkeit bei 2 x 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |    | Substanz: 2 Z    |      |    | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|----|------------------|------|----|-------------------|------|------|
| Datum: 18.7.1966 |      |    | Datum: 20.7.1966 |      |    | Datum: 27.7.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB | Zeit             | KOHM | dB | Zeit              | KOHM | dB   |
| 12 <sup>15</sup> | 1200 | 38 | 8 <sup>00</sup>  | 1200 | 43 | 13 <sup>50</sup>  | 1200 | 43   |
| 12 <sup>30</sup> | 1200 | 46 | 8 <sup>15</sup>  | 1200 | 42 | 14 <sup>05</sup>  | 1200 | 45   |
| 12 <sup>45</sup> | 1200 | 45 | 8 <sup>30</sup>  | 1200 | 43 | 14 <sup>20</sup>  | 1200 | 45   |
| 13 <sup>00</sup> | 1200 | 44 | 8 <sup>45</sup>  | 1200 | 42 | 14 <sup>35</sup>  | 1200 | 45   |
| 13 <sup>15</sup> | 1200 | 45 | 9 <sup>00</sup>  | 1200 | 44 | 14 <sup>50</sup>  | 1200 | 46   |
| 13 <sup>30</sup> | 1200 | 42 | 9 <sup>15</sup>  | 1200 | 43 | 15 <sup>05</sup>  | 1200 | 44   |
| 13 <sup>45</sup> | 1200 | 42 | 9 <sup>30</sup>  | 1200 | 43 | 15 <sup>40</sup>  | 1200 | 44,5 |
| 14 <sup>00</sup> | 1200 | 42 | 9 <sup>45</sup>  | 1200 | 43 | 15 <sup>55</sup>  | 1200 | 43,5 |

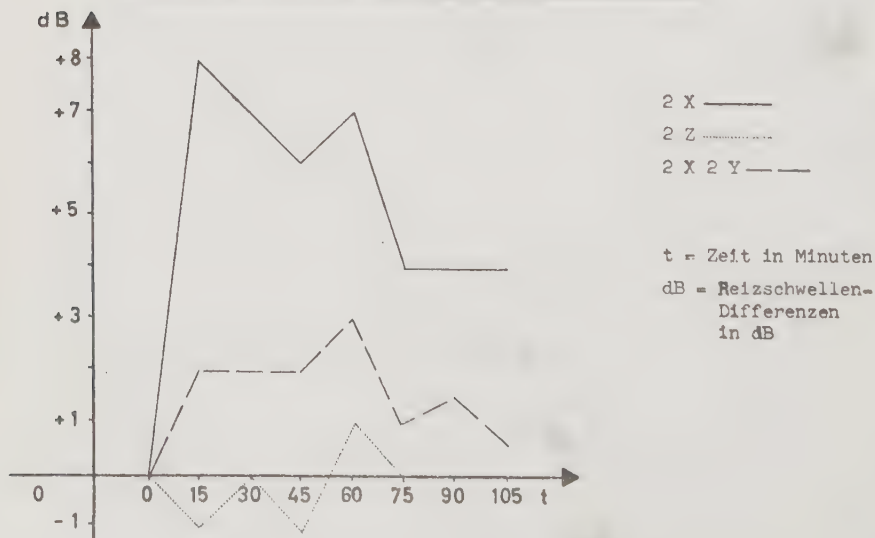
X = M 18 Ap 752

Z = Placebo

X = M 18 Ap 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Zimmermann

Vorname: Willi

Alter: 22 Jahre

Gewicht: 58 Kg

Zahn:  $\overline{7}$  occlusal Goldinlay

Bemerkungen: Schwindel und Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |    | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |    |
|------------------|------|----|------------------|------|------|-------------------|------|----|
| Datum: 19.7.1966 |      |    | Datum: 21.7.1966 |      |      | Datum: 20.7.1966  |      |    |
| Zeit             | KOHM | dB | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB |
| 11 <sup>25</sup> | 150  | 24 | 12 <sup>00</sup> | 150  | 24   | 12 <sup>20</sup>  | 150  | 24 |
| 11 <sup>40</sup> | 150  | 24 | 12 <sup>15</sup> | 150  | 24,5 | 12 <sup>35</sup>  | 150  | 24 |
| 11 <sup>55</sup> | 150  | 25 | 12 <sup>30</sup> | 150  | 24   | 12 <sup>50</sup>  | 150  | 25 |
| 12 <sup>10</sup> | 150  | 26 | 12 <sup>45</sup> | 150  | 24   | 13 <sup>05</sup>  | 150  | 25 |
| 12 <sup>35</sup> | 150  | 25 | 13 <sup>00</sup> | 150  | 24   | 13 <sup>20</sup>  | 150  | 25 |
| 12 <sup>40</sup> | 150  | 25 | 13 <sup>15</sup> | 150  | 24   | 13 <sup>35</sup>  | 150  | 25 |
| 12 <sup>55</sup> | 150  | 24 | 13 <sup>30</sup> | 150  | 24   | 13 <sup>50</sup>  | 150  | 24 |
| 13 <sup>10</sup> | 150  | 24 | 13 <sup>45</sup> | 150  | 24   | 14 <sup>05</sup>  | 150  | 24 |

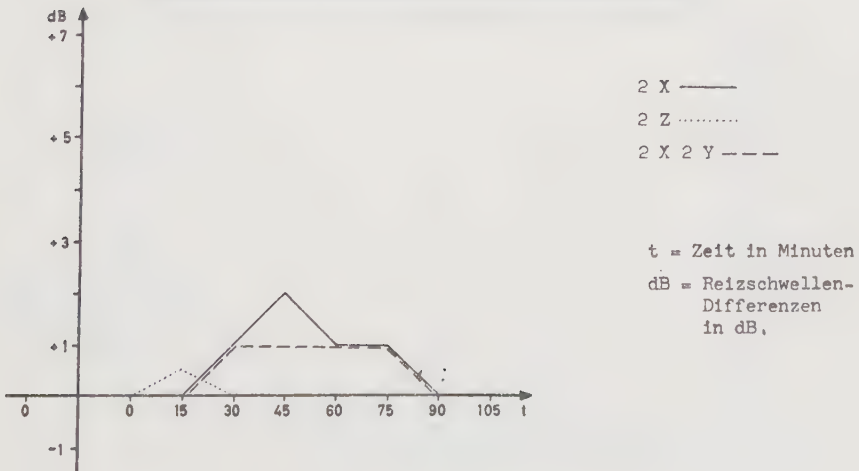
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



# PROTOKOLL Nr. 3

54

## PROBAND

Name: Erikson

Vorname: Uwe

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 72 Kg

Zahn: 5 okklusal Amalgam

Bemerkungen: Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z   |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|------|-----|-----------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 26.7.1966 |      |     | Datum: 1.8.1966 |      |     | Datum: 3.8.1966   |      |     |
| Zeit             | KOHM | dB  | Zeit            | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB  |
| 13 <sup>15</sup> | 12   | 3,5 | 8 <sup>00</sup> | 12   | 3,0 | 13 <sup>15</sup>  | 12   | 2,5 |
| 13 <sup>30</sup> | 12   | 3,5 | 8 <sup>15</sup> | 12   | 3,0 | 13 <sup>30</sup>  | 12   | 2,5 |
| 13 <sup>45</sup> | 12   | 3,5 | 8 <sup>30</sup> | 12   | 3,0 | 13 <sup>45</sup>  | 12   | 3,0 |
| 14 <sup>00</sup> | 12   | 4,0 | 8 <sup>45</sup> | 12   | 3,0 | 14 <sup>00</sup>  | 12   | 3,0 |
| 14 <sup>15</sup> | 12   | 3,5 | 9 <sup>00</sup> | 12   | 3,0 | 14 <sup>15</sup>  | 12   | 4,0 |
| 14 <sup>30</sup> | 12   | 3,0 | 9 <sup>15</sup> | 12   | 3,0 | 14 <sup>30</sup>  | 12   | 4,0 |
| 14 <sup>45</sup> | 12   | 3,5 | 9 <sup>30</sup> | 12   | 3,0 | 14 <sup>45</sup>  | 12   | 3,5 |
| 15 <sup>00</sup> | 12   | 3,5 | 9 <sup>45</sup> | 12   | 2,5 | 15 <sup>00</sup>  | 12   | 3,0 |

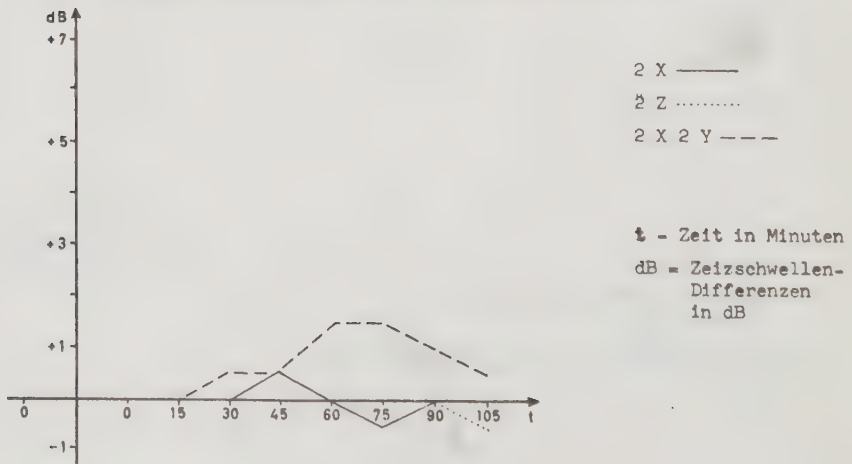
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

## Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Stegmayer Vorname: Michael

Alter: 21 Jahre Gewicht: 82 Kg

Zahn: 2 palatinal Goldinlay

Bemerkungen: Müdigkeit bei 2 X, 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 25.7.1966 |      |     | Datum: 27.7.1966 |      |     | Datum: 26.7.1966  |      |     |
| Zeit             | KOHM | dB  | Zeit             | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB  |
| 12 <sup>30</sup> | 40   | 4,0 | 10 <sup>45</sup> | 40   | 4,5 | 13 <sup>40</sup>  | 40   | 6,0 |
| 12 <sup>45</sup> | 40   | 5,0 | 11 <sup>00</sup> | 40   | 5,0 | 13 <sup>55</sup>  | 40   | 6,0 |
| 13 <sup>00</sup> | 40   | 5,5 | 11 <sup>15</sup> | 40   | 5,0 | 14 <sup>10</sup>  | 40   | 6,5 |
| 13 <sup>15</sup> | 40   | 6,0 | 11 <sup>30</sup> | 40   | 5,5 | 14 <sup>25</sup>  | 40   | 7,0 |
| 13 <sup>30</sup> | 40   | 6,0 | 11 <sup>45</sup> | 40   | 5,0 | 14 <sup>40</sup>  | 40   | 6,0 |
| 13 <sup>45</sup> | 40   | 5,5 | 12 <sup>00</sup> | 40   | 5,0 | 14 <sup>55</sup>  | 40   | 5,5 |
| 14 <sup>00</sup> | 40   | 5,5 | 12 <sup>15</sup> | 40   | 5,0 | 15 <sup>10</sup>  | 40   | 5,5 |
| 14 <sup>15</sup> | 40   | 5,5 | 12 <sup>30</sup> | 40   | 5,0 | 15 <sup>25</sup>  | 40   | 5,5 |

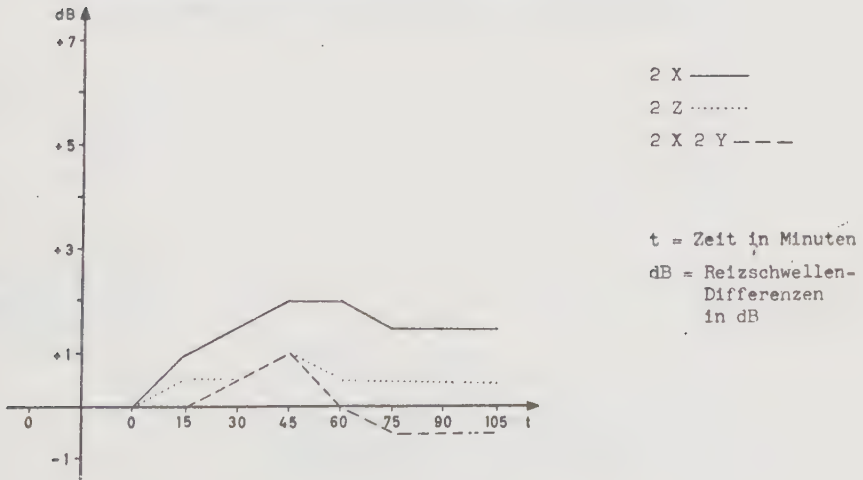
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



# PROTOKOLL Nr. 5

56

PROBAND

Name: Z a b k a

Vorname: Werner

Alter: 23 Jahre

Gewicht: 90 Kg

Zahn: 7 okklusal Amalgam

Bemerkungen: Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|------|
| Datum: 25.7.1966 |      |     | Datum: 27.7.1966 |      |     | Datum: 28.7.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB  | Zeit             | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB   |
| 12 <sup>15</sup> | 40   | 7,5 | 11 <sup>00</sup> | 50   | 8,0 | 8 <sup>30</sup>   | 50   | 9,0  |
| 12 <sup>30</sup> | 40   | 7,5 | 11 <sup>15</sup> | 50   | 8,5 | 8 <sup>45</sup>   | 50   | 9,5  |
| 12 <sup>45</sup> | 40   | 8,0 | 11 <sup>30</sup> | 50   | 8,0 | 9 <sup>00</sup>   | 50   | 9,5  |
| 13 <sup>00</sup> | 40   | 8,5 | 11 <sup>45</sup> | 50   | 8,0 | 9 <sup>15</sup>   | 50   | 10,0 |
| 13 <sup>15</sup> | 40   | 9,5 | 12 <sup>00</sup> | 50   | 8,0 | 9 <sup>30</sup>   | 50   | 10,0 |
| 13 <sup>30</sup> | 40   | 9,0 | 12 <sup>15</sup> | 50   | 8,5 | 9 <sup>45</sup>   | 50   | 10,0 |
| 13 <sup>45</sup> | 40   | 9,5 | 12 <sup>30</sup> | 50   | 8,0 | 10 <sup>00</sup>  | 50   | 9,5  |
| 15 <sup>00</sup> | 40   | 8,5 | 12 <sup>45</sup> | 50   | 8,5 | 10 <sup>15</sup>  | 50   | 9,0  |

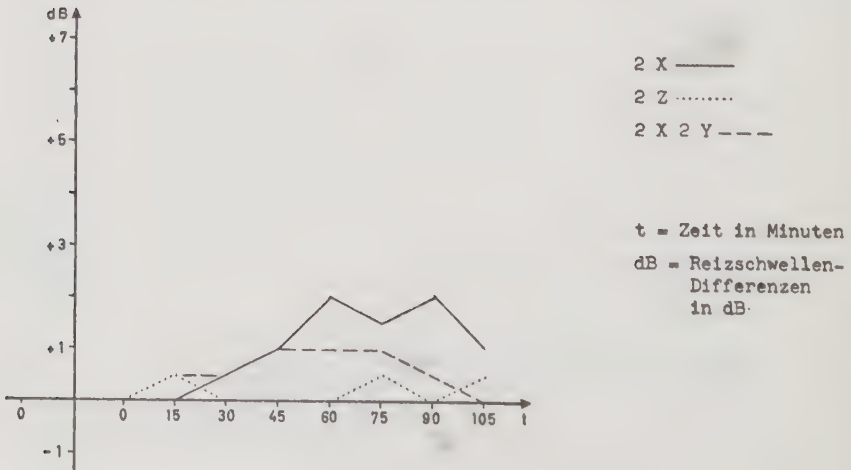
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M. 10 AP 752

Y = Z 10 TR

## Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



# PROTOKOLL Nr. 6

## PROBAND

Name: Lux

Vorname: Norbert

57

Alter: 20 Jahre

Gewicht: 74 Kg

Zahn: 71 okklusal Amalgan

Bemerkungen: leichte Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |    | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |    |
|------------------|------|----|------------------|------|------|-------------------|------|----|
| Datum: 19.7.1966 |      |    | Datum: 21.7.1966 |      |      | Datum: 22.7.1966  |      |    |
| Zeit             | KOHM | dB | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB |
| 11 <sup>20</sup> | 100  | 29 | 11 <sup>00</sup> | 100  | 29   | 13 <sup>55</sup>  | 100  | 30 |
| 11 <sup>35</sup> | 100  | 29 | 11 <sup>15</sup> | 100  | 29,5 | 14 <sup>10</sup>  | 100  | 38 |
| 11 <sup>50</sup> | 100  | 31 | 11 <sup>30</sup> | 100  | 29,5 | 14 <sup>25</sup>  | 100  | 39 |
| 12 <sup>05</sup> | 100  | 30 | 12 <sup>00</sup> | 100  | 29,5 | 14 <sup>40</sup>  | 100  | 39 |
| 12 <sup>20</sup> | 100  | 30 | 12 <sup>00</sup> | 100  | 29,5 | 14 <sup>55</sup>  | 100  | 40 |
| 12 <sup>35</sup> | 100  | 30 | 12 <sup>15</sup> | 100  | 29,5 | 15 <sup>10</sup>  | 100  | 39 |
| 12 <sup>50</sup> | 100  | 30 | 12 <sup>30</sup> | 100  | 29,0 | 15 <sup>15</sup>  | 100  | 38 |
| 13 <sup>05</sup> | 100  | 29 | 12 <sup>45</sup> | 100  | 29,0 | 15 <sup>40</sup>  | 100  | 34 |

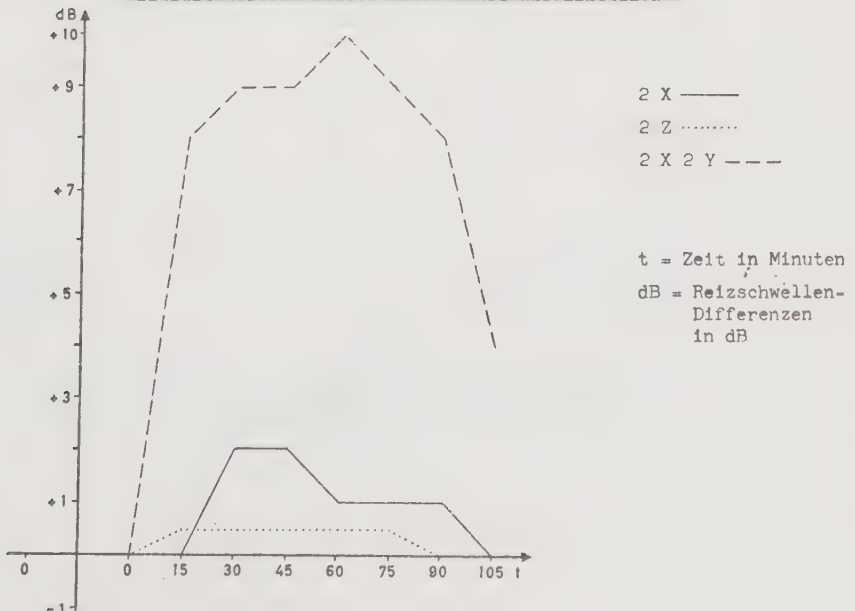
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

## Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Hohlfeld

Vorname: Eckhardt

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 60 Kg

Zahn: 6 okklusal Goldinlay

Bemerkungen: Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 18.7.1966 |      |      | Datum: 25.7.1966 |      |      | Datum: 26.7.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 12 <sup>30</sup> | 40   | 10,0 | 12 <sup>00</sup> | 40   | 9,5  | 13 <sup>00</sup>  | 40   | 9,5  |
| 12 <sup>45</sup> | 40   | 11,0 | 12 <sup>15</sup> | 40   | 10,0 | 13 <sup>15</sup>  | 40   | 9,0  |
| 13 <sup>00</sup> | 40   | 12,0 | 12 <sup>30</sup> | 40   | 10,0 | 13 <sup>30</sup>  | 40   | 10,0 |
| 13 <sup>15</sup> | 40   | 10,0 | 12 <sup>45</sup> | 40   | 9,5  | 13 <sup>45</sup>  | 40   | 9,5  |
| 13 <sup>30</sup> | 40   | 11,0 | 13 <sup>00</sup> | 40   | 10,0 | 14 <sup>00</sup>  | 40   | 10,0 |
| 13 <sup>45</sup> | 40   | 11,0 | 13 <sup>15</sup> | 40   | 10,0 | 14 <sup>15</sup>  | 40   | 11,0 |
| 14 <sup>00</sup> | 40   | 10,0 | 13 <sup>30</sup> | 40   | 10,0 | 14 <sup>30</sup>  | 40   | 11,0 |
| 14 <sup>15</sup> | 40   | 10,0 | 13 <sup>45</sup> | 40   | 9,5  | 14 <sup>45</sup>  | 40   | 10,5 |

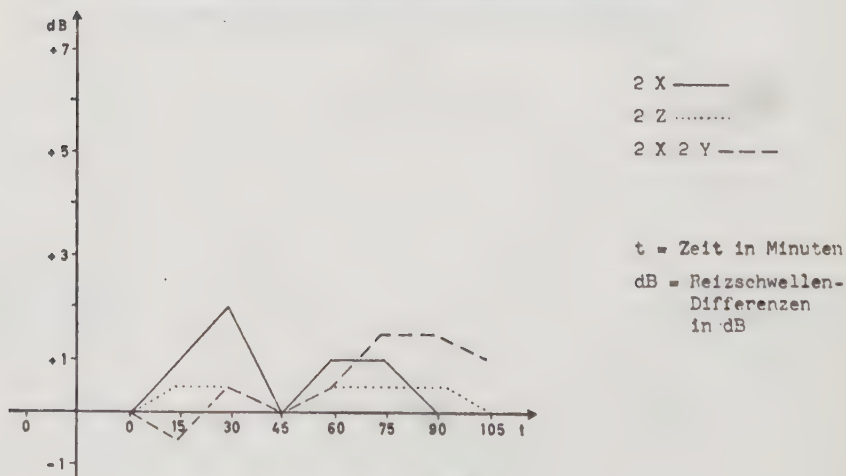
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen





PROBAND

Name : Jubel

Vorname: Hugbert

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 70 Kg

Zahn: 61 okklusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 21.9.1966 |      |      | Datum: 22.9.1966 |      |      | Datum: 23.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 15 <sup>30</sup> | 20   | 11,0 | 15 <sup>00</sup> | 20   | 11,0 | 15 <sup>00</sup>  | 20   | 11,0 |
| 15 <sup>45</sup> | 20   | 9,0  | 15 <sup>15</sup> | 20   | 11,0 | 15 <sup>15</sup>  | 20   | 11,0 |
| 16 <sup>00</sup> | 20   | 10,0 | 15 <sup>30</sup> | 20   | 11,0 | 15 <sup>30</sup>  | 20   | 11,0 |
| 16 <sup>15</sup> | 20   | 10,0 | 15 <sup>45</sup> | 20   | 10,0 | 15 <sup>45</sup>  | 20   | 10,0 |
| 16 <sup>30</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>00</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>00</sup>  | 20   | 11,0 |
| 16 <sup>45</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>15</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>15</sup>  | 20   | 11,0 |
| 17 <sup>00</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>30</sup> | 20   | 10,5 | 16 <sup>30</sup>  | 20   | 10,0 |
| 17 <sup>15</sup> | 20   | 10,0 | 16 <sup>45</sup> | 20   | 11,0 | 16 <sup>45</sup>  | 20   | 11,0 |

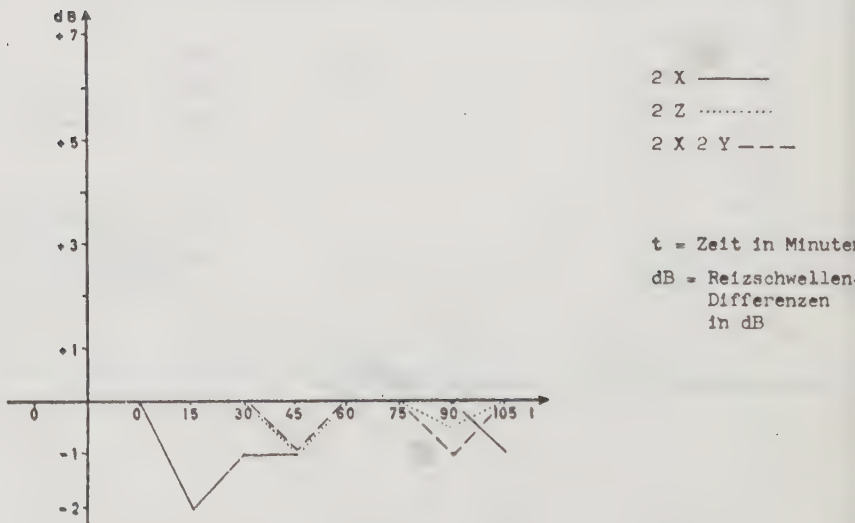
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 152

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Röhrig

Vorname: Karl-Ludwig

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 70 Kg

Zahn: 16 occlusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 26.7.1966 |      |     | Datum: 27.7.1966 |      |     | Datum: 1.8.1966   |      |     |
| Zeit:            | KOHM | dB  | Zeit:            | KOHM | dB  | Zeit:             | KOHM | dB  |
| 13 <sup>10</sup> | 30   | 8,0 | 8 <sup>00</sup>  | 30   | 8,0 | 13 <sup>15</sup>  | 30   | 8,0 |
| 13 <sup>25</sup> | 30   | 7,0 | 8 <sup>15</sup>  | 30   | 8,0 | 13 <sup>30</sup>  | 30   | 8,0 |
| 13 <sup>40</sup> | 30   | 7,5 | 8 <sup>30</sup>  | 30   | 8,0 | 13 <sup>45</sup>  | 30   | 8,5 |
| 13 <sup>55</sup> | 30   | 8,5 | 8 <sup>45</sup>  | 30   | 8,0 | 14 <sup>00</sup>  | 30   | 9,5 |
| 14 <sup>10</sup> | 30   | 8,0 | 9 <sup>00</sup>  | 30   | 8,0 | 14 <sup>15</sup>  | 30   | 9,5 |
| 14 <sup>25</sup> | 30   | 8,5 | 9 <sup>15</sup>  | 30   | 8,0 | 14 <sup>30</sup>  | 30   | 9,0 |
| 14 <sup>40</sup> | 30   | 8,0 | 9 <sup>30</sup>  | 30   | 8,0 | 14 <sup>45</sup>  | 30   | 8,5 |
| 14 <sup>55</sup> | 30   | 7,5 | 9 <sup>45</sup>  | 30   | 7,5 | 15 <sup>00</sup>  | 30   | 8,0 |

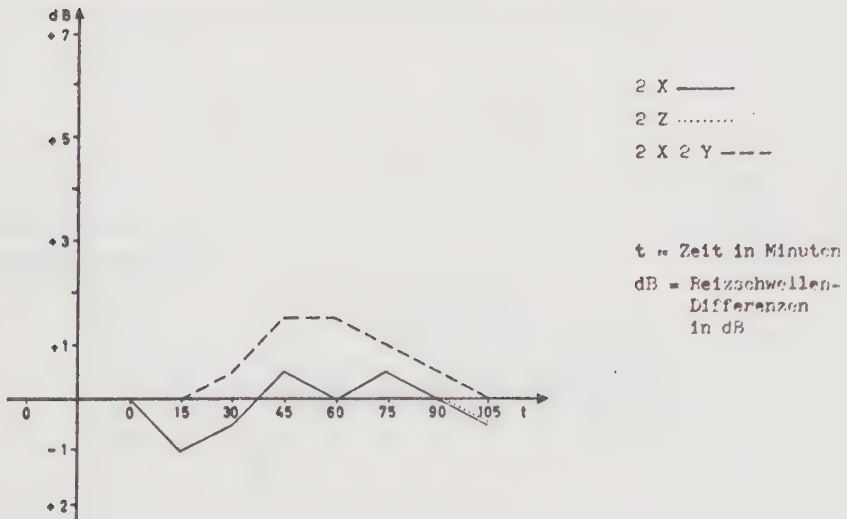
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: T o b i e

Vorname: Volker

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 75 Kg

Zahn: 7 | okklusal Amalgan

Bemerkungen: Müdigkeit bei allen Präparaten

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 25.7.1966 |      |     | Datum: 26.7.1966 |      |     | Datum: 27.7.1966  |      |     |
| Zeit             | KOHM | dB  | Zeit             | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB  |
| 12 <sup>25</sup> | 55   | 6   | 13 <sup>00</sup> | 55   | 6,5 | 8 <sup>00</sup>   | 55   | 6   |
| 12 <sup>40</sup> | 55   | 6   | 13 <sup>15</sup> | 55   | 6,5 | 8 <sup>15</sup>   | 55   | 6,5 |
| 12 <sup>55</sup> | 55   | 7   | 13 <sup>30</sup> | 55   | 6,5 | 8 <sup>30</sup>   | 55   | 7   |
| 13 <sup>10</sup> | 55   | 7   | 13 <sup>45</sup> | 55   | 6,5 | 8 <sup>45</sup>   | 55   | 7   |
| 13 <sup>25</sup> | 55   | 8   | 14 <sup>00</sup> | 55   | 6,5 | 9 <sup>00</sup>   | 55   | 7,5 |
| 13 <sup>40</sup> | 55   | 7,5 | 14 <sup>15</sup> | 55   | 6,5 | 9 <sup>15</sup>   | 55   | 7,5 |
| 13 <sup>55</sup> | 55   | 7   | 14 <sup>30</sup> | 55   | 6,5 | 9 <sup>30</sup>   | 55   | 7   |
| 14 <sup>10</sup> | 55   | 6   | 14 <sup>45</sup> | 55   | 6,5 | 9 <sup>45</sup>   | 55   | 6   |

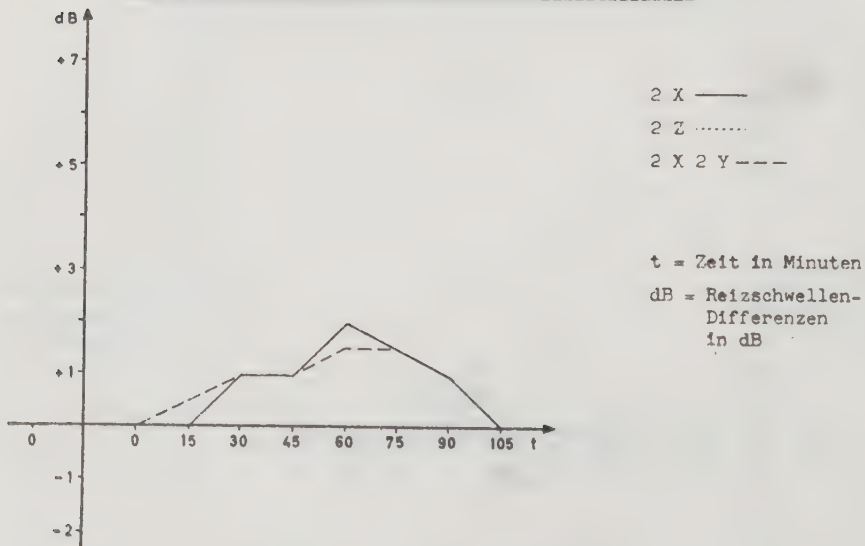
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Garbsch

Vorname: Axel

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 69 Kg

Zahn: 7 Okklusal Goldinlay

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 18.7.1966 |      |     | Datum: 26.7.1966 |      |     | Datum: 27.7.1966  |      |     |
| Zeit             | KOHM | dB  | Zeit             | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB  |
| 12 <sup>15</sup> | 30   | 3,0 | 9 <sup>00</sup>  | 30   | 3,5 | 13 <sup>35</sup>  | 30   | 5,0 |
| 12 <sup>30</sup> | 30   | 4,0 | 9 <sup>15</sup>  | 30   | 4,0 | 13 <sup>50</sup>  | 30   | 4,5 |
| 12 <sup>45</sup> | 30   | 4,0 | 9 <sup>30</sup>  | 30   | 4,0 | 14 <sup>05</sup>  | 30   | 5,0 |
| 13 <sup>00</sup> | 30   | 4,0 | 9 <sup>45</sup>  | 30   | 4,0 | 14 <sup>20</sup>  | 30   | 5,5 |
| 13 <sup>15</sup> | 30   | 4,0 | 10 <sup>00</sup> | 30   | 4,0 | 14 <sup>35</sup>  | 30   | 4,0 |
| 13 <sup>30</sup> | 30   | 4,0 | 10 <sup>15</sup> | 30   | 4,0 | 14 <sup>50</sup>  | 30   | 4,0 |
| 13 <sup>45</sup> | 30   | 4,0 | 10 <sup>30</sup> | 30   | 4,0 | 15 <sup>05</sup>  | 30   | 4,0 |
| 14 <sup>00</sup> | 30   | 4,0 | 10 <sup>45</sup> | 30   | 4,0 | 15 <sup>20</sup>  | 30   | 4,5 |

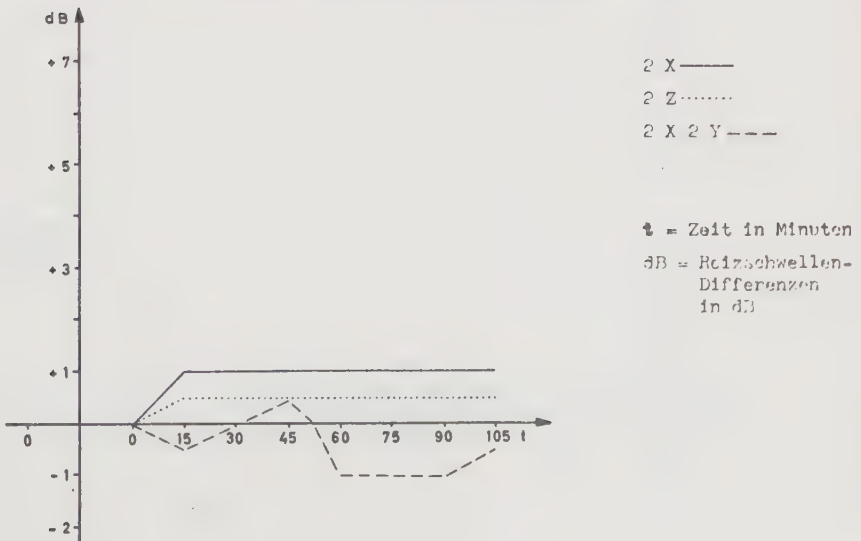
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Lorenz

Vorname: Dieter

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 65 Kg

Zahn: 6 okklusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 25.7.1966 |      |      | Datum: 26.7.1966 |      |      | Datum: 27.7.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 12 <sup>50</sup> | 170  | 20,0 | 10 <sup>30</sup> | 170  | 20,0 | 13 <sup>45</sup>  | 170  | 20,5 |
| 13 <sup>05</sup> | 170  | 20,0 | 10 <sup>45</sup> | 170  | 20,0 | 14 <sup>00</sup>  | 170  | 20,5 |
| 13 <sup>20</sup> | 170  | 20,0 | 11 <sup>00</sup> | 170  | 20,0 | 14 <sup>15</sup>  | 170  | 20,0 |
| 13 <sup>35</sup> | 170  | 20,0 | 11 <sup>15</sup> | 170  | 20,0 | 14 <sup>30</sup>  | 170  | 20,0 |
| 13 <sup>50</sup> | 170  | 20,0 | 11 <sup>30</sup> | 170  | 20,0 | 14 <sup>45</sup>  | 170  | 20,0 |
| 14 <sup>05</sup> | 170  | 20,0 | 11 <sup>45</sup> | 170  | 20,0 | 15 <sup>00</sup>  | 170  | 20,0 |
| 14 <sup>20</sup> | 170  | 20,0 | 12 <sup>00</sup> | 170  | 20,0 | 15 <sup>15</sup>  | 170  | 20,0 |
| 14 <sup>35</sup> | 170  | 20,0 | 12 <sup>15</sup> | 170  | 20,0 | 15 <sup>30</sup>  | 170  | 20,0 |

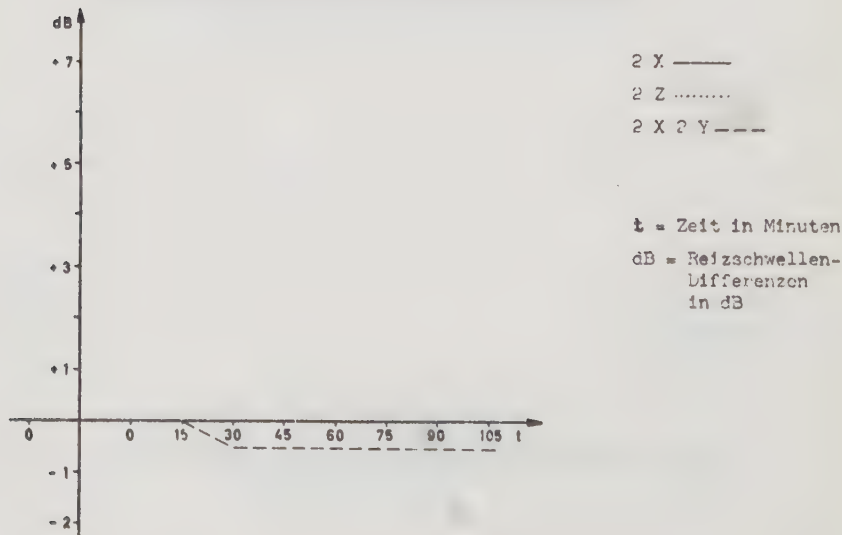
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

# Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Bernsdorf

Vorname: Jörg

Alter: 23 Jahre

Gewicht: 80 Kg

Zahn: 7 okklusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 19.7.1966 |      |      | Datum: 20.7.1966 |      |      | Datum: 21.7.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 11 <sup>30</sup> | 100  | 13,0 | 13 <sup>50</sup> | 100  | 13,5 | 13 <sup>50</sup>  | 100  | 13,0 |
| 11 <sup>45</sup> | 100  | 15,0 | 14 <sup>05</sup> | 100  | 14,0 | 14 <sup>05</sup>  | 100  | 14,0 |
| 12 <sup>00</sup> | 100  | 16,0 | 14 <sup>20</sup> | 100  | 14,0 | 14 <sup>20</sup>  | 100  | 14,0 |
| 12 <sup>15</sup> | 100  | 15,0 | 14 <sup>35</sup> | 100  | 14,0 | 14 <sup>35</sup>  | 100  | 14,0 |
| 12 <sup>30</sup> | 100  | 15,0 | 14 <sup>50</sup> | 100  | 14,5 | 14 <sup>50</sup>  | 100  | 15,0 |
| 12 <sup>45</sup> | 100  | 14,0 | 15 <sup>05</sup> | 100  | 14,0 | 15 <sup>05</sup>  | 100  | 14,0 |
| 13 <sup>00</sup> | 100  | 13,0 | 15 <sup>20</sup> | 100  | 14,0 | 15 <sup>20</sup>  | 100  | 13,5 |
| 13 <sup>15</sup> | 100  | 13,0 | 15 <sup>35</sup> | 100  | 14,0 | 15 <sup>35</sup>  | 100  | 13,5 |

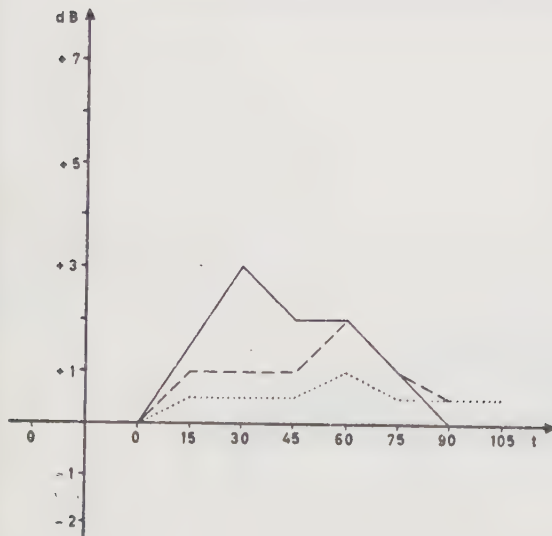
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



2 X ———

2 Z .....

2 X 2 Y - - - -

t = Zeit in Minuten

dB = Reizschwellen-Differenzen  
in dB

PROBAND

Name: Schmidt

Vorname: Michael

Alter: 19 Jahre

Gewicht: 62 Kg

Zahn: 7 okklusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |       |     | Substanz: 2 Z    |      |     | Substanz: 2 X 2 Y |      |     |
|------------------|-------|-----|------------------|------|-----|-------------------|------|-----|
| Datum: 23.9.1966 |       |     | Datum: 24.9.1966 |      |     | Datum: 26.9.1966  |      |     |
| Zeit             | KOHM1 | dB  | Zeit             | KOHM | dB  | Zeit              | KOHM | dB  |
| 7 <sup>45</sup>  | 20,5  | 6,0 | 14 <sup>00</sup> | 20,5 | 6,0 | 10 <sup>15</sup>  | 20,5 | 6,5 |
| 8 <sup>00</sup>  | 20,5  | 6,5 | 14 <sup>15</sup> | 20,5 | 6,0 | 10 <sup>30</sup>  | 20,5 | 8,0 |
| 8 <sup>15</sup>  | 20,5  | 7,0 | 14 <sup>30</sup> | 20,5 | 6,0 | 10 <sup>45</sup>  | 20,5 | 8,0 |
| 8 <sup>30</sup>  | 20,5  | 7,5 | 14 <sup>45</sup> | 20,5 | 6,0 | 11 <sup>00</sup>  | 20,5 | 8,0 |
| 8 <sup>45</sup>  | 20,5  | 7,5 | 15 <sup>00</sup> | 20,5 | 6,0 | 11 <sup>15</sup>  | 20,5 | 7,5 |
| 9 <sup>00</sup>  | 20,5  | 6,5 | 15 <sup>15</sup> | 20,5 | 6,0 | 11 <sup>30</sup>  | 20,5 | 7,0 |
| 9 <sup>15</sup>  | 20,5  | 6,5 | 15 <sup>30</sup> | 20,5 | 6,0 | 11 <sup>45</sup>  | 20,5 | 7,5 |
| 9 <sup>30</sup>  | 20,5  | 6,0 | 15 <sup>45</sup> | 20,5 | 6,0 | 12 <sup>00</sup>  | 20,5 | 7,0 |

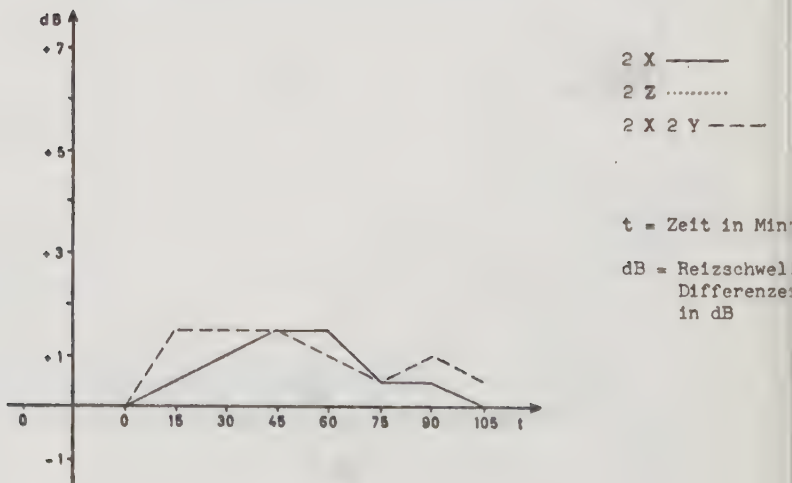
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: v.Gumpert Vorname: Christian  
 Alter: 24 Jahre Gewicht: 70 Kg  
 Zahn: 71 okklusal Amalgam  
 Bemerkungen: leichte Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 23.9.1966 |      |      | Datum: 24.9.1966 |      |      | Datum: 25.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 7 <sup>15</sup>  | 45   | 10,0 | 14 <sup>00</sup> | 45   | 10,0 | 10 <sup>15</sup>  | 45   | 10,5 |
| 7 <sup>30</sup>  | 45   | 10,5 | 14 <sup>15</sup> | 45   | 10,0 | 10 <sup>30</sup>  | 45   | 11,0 |
| 7 <sup>45</sup>  | 45   | 10,5 | 14 <sup>30</sup> | 45   | 10,0 | 10 <sup>45</sup>  | 45   | 11,5 |
| 8 <sup>00</sup>  | 45   | 11,0 | 14 <sup>45</sup> | 45   | 10,0 | 11 <sup>00</sup>  | 45   | 12,5 |
| 8 <sup>15</sup>  | 45   | 11,5 | 15 <sup>00</sup> | 45   | 10,0 | 11 <sup>15</sup>  | 45   | 12,5 |
| 8 <sup>30</sup>  | 45   | 12,0 | 15 <sup>15</sup> | 45   | 10,0 | 11 <sup>30</sup>  | 45   | 12,0 |
| 8 <sup>45</sup>  | 45   | 10,5 | 15 <sup>30</sup> | 45   | 10,0 | 11 <sup>45</sup>  | 45   | 11,5 |
| 9 <sup>00</sup>  | 45   | 10,5 | 15 <sup>45</sup> | 45   | 10,0 | 12 <sup>00</sup>  | 45   | 11,0 |

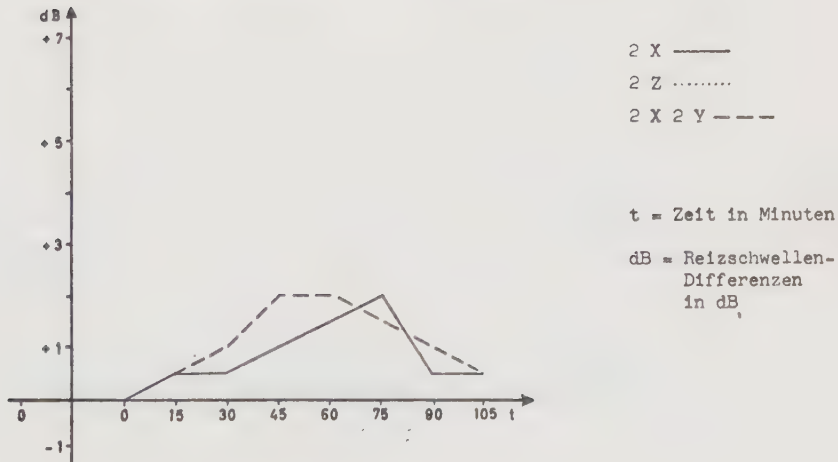
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Schönberg

Vorname: Wolfgang

Alter: 36 Jahre

Gewicht: 66 Kg

Zahn: 7 okklusal Amalgam

Bemerkungen: bei 2 X leicht euphorisch

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 26.9.1966 |      |      | Datum: 27.9.1966 |      |      | Datum: 28.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 9 <sup>00</sup>  | 42   | 11,0 | 8 <sup>30</sup>  | 42   | 11,0 | 8 <sup>30</sup>   | 42   | 11,0 |
| 9 <sup>15</sup>  | 42   | 11,5 | 8 <sup>45</sup>  | 42   | 11,0 | 8 <sup>45</sup>   | 42   | 12,0 |
| 9 <sup>30</sup>  | 42   | 12,5 | 9 <sup>00</sup>  | 42   | 11,0 | 9 <sup>00</sup>   | 42   | 12,5 |
| 9 <sup>45</sup>  | 42   | 12,5 | 9 <sup>15</sup>  | 42   | 11,0 | 9 <sup>15</sup>   | 42   | 12,5 |
| 10 <sup>00</sup> | 42   | 12,5 | 9 <sup>30</sup>  | 42   | 11,0 | 9 <sup>30</sup>   | 42   | 13,5 |
| 10 <sup>15</sup> | 42   | 13,0 | 9 <sup>45</sup>  | 42   | 11,0 | 9 <sup>45</sup>   | 42   | 14,5 |
| 10 <sup>30</sup> | 42   | 12,0 | 10 <sup>00</sup> | 42   | 11,0 | 10 <sup>00</sup>  | 42   | 13,5 |
| 10 <sup>45</sup> | 42   | 11,5 | 10 <sup>15</sup> | 42   | 11,0 | 10 <sup>15</sup>  | 42   | 13,0 |

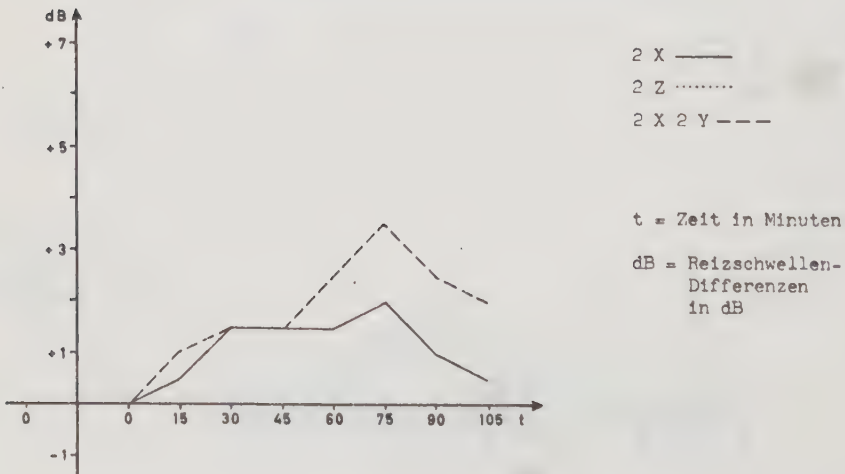
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Schneiss

Vorname: Hans-Joachim

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 71 Kg

Zahn: 61 okklusal Amalgam

Bemerkungen: leichte Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 21.9.1966 |      |      | Datum: 22.9.1966 |      |      | Datum: 23.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 7 <sup>30</sup>  | 13,5 | 11,0 | 14 <sup>00</sup> | 13,5 | 12,0 | 10 <sup>15</sup>  | 13,5 | 12,0 |
| 7 <sup>45</sup>  | 13,5 | 11,5 | 14 <sup>15</sup> | 13,5 | 12,0 | 10 <sup>30</sup>  | 13,5 | 12,5 |
| 8 <sup>00</sup>  | 13,5 | 11,5 | 14 <sup>30</sup> | 13,5 | 11,5 | 10 <sup>45</sup>  | 13,5 | 12,5 |
| 8 <sup>15</sup>  | 13,5 | 12,5 | 14 <sup>45</sup> | 13,5 | 12,0 | 11 <sup>00</sup>  | 13,5 | 13,0 |
| 8 <sup>30</sup>  | 13,5 | 12,0 | 15 <sup>00</sup> | 13,5 | 12,0 | 11 <sup>15</sup>  | 13,5 | 12,5 |
| 8 <sup>45</sup>  | 13,5 | 12,0 | 15 <sup>15</sup> | 13,5 | 12,0 | 11 <sup>30</sup>  | 13,5 | 12,5 |
| 9 <sup>00</sup>  | 13,5 | 11,5 | 15 <sup>30</sup> | 13,5 | 12,0 | 11 <sup>45</sup>  | 13,5 | 12,0 |
| 9 <sup>15</sup>  | 13,5 | 11,0 | 15 <sup>45</sup> | 13,5 | 12,0 | 12 <sup>00</sup>  | 13,5 | 11,5 |

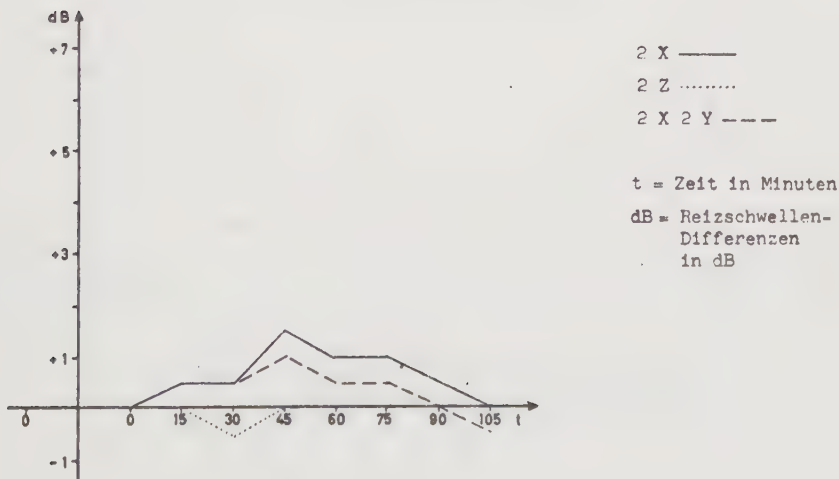
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

# Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name: Schönberg

Vorname: F. Dieter

Alter: 25 Jahre

Gewicht: 80 Kg

Zahn: 6 occlusal Amalgam

Bemerkungen: leichte Müdigkeit bei 2 X 2 Y

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 21.9.1966 |      |      | Datum: 22.9.1966 |      |      | Datum: 23.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 7 <sup>30</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>00</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 |
| 7 <sup>45</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>15</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>15</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>30</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>15</sup>  | 150  | 23,0 | 14 <sup>45</sup> | 150  | 23,0 | 15 <sup>45</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 | 15 <sup>00</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>00</sup>  | 150  | 23,5 |
| 8 <sup>45</sup>  | 150  | 24,0 | 15 <sup>15</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>15</sup>  | 150  | 23,5 |
| 9 <sup>00</sup>  | 150  | 23,0 | 15 <sup>30</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>30</sup>  | 150  | 23,5 |
| 9 <sup>15</sup>  | 150  | 23,0 | 15 <sup>45</sup> | 150  | 23,0 | 16 <sup>45</sup>  | 150  | 23,0 |

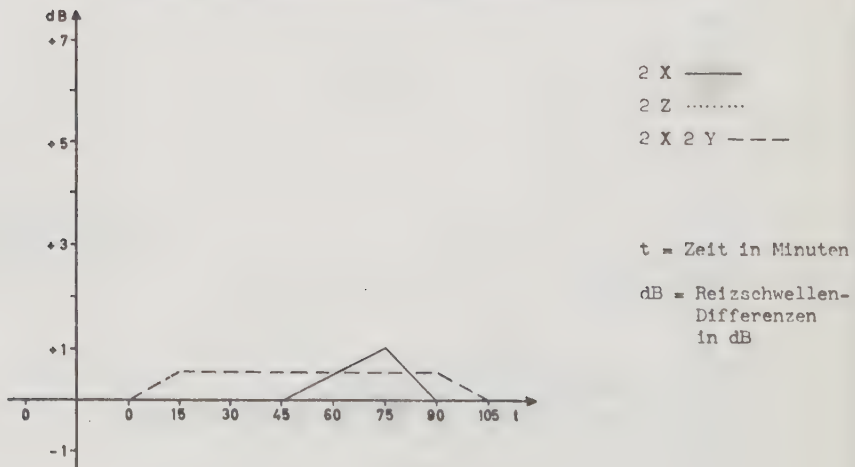
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Y = Z 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



PROBAND

Name : Peitz

Vorname: Hartmuth

Alter: 24 Jahre

Gewicht: 65 Kg

Zahn: 71 okklusal Amalgam

Bemerkungen:

| Substanz: 2 X    |      |      | Substanz: 2 Z    |      |      | Substanz: 2 X 2 Y |      |      |
|------------------|------|------|------------------|------|------|-------------------|------|------|
| Datum: 23.9.1966 |      |      | Datum: 24.9.1966 |      |      | Datum: 25.9.1966  |      |      |
| Zeit             | KOHM | dB   | Zeit             | KOHM | dB   | Zeit              | KOHM | dB   |
| 7 <sup>25</sup>  | 100  | 13,5 | 14 <sup>00</sup> | 100  | 14,0 | 10 <sup>15</sup>  | 100  | 17,0 |
| 7 <sup>40</sup>  | 100  | 13,5 | 14 <sup>15</sup> | 100  | 17,0 | 10 <sup>30</sup>  | 100  | 18,0 |
| 7 <sup>55</sup>  | 100  | 16,5 | 14 <sup>30</sup> | 100  | 17,0 | 10 <sup>45</sup>  | 100  | 18,5 |
| 8 <sup>10</sup>  | 100  | 17,5 | 14 <sup>45</sup> | 100  | 17,0 | 11 <sup>00</sup>  | 100  | 18,5 |
| 8 <sup>25</sup>  | 100  | 17,0 | 15 <sup>00</sup> | 100  | 17,0 | 11 <sup>15</sup>  | 100  | 17,5 |
| 8 <sup>40</sup>  | 100  | 17,0 | 15 <sup>15</sup> | 100  | 17,0 | 11 <sup>30</sup>  | 100  | 17,5 |
| 8 <sup>55</sup>  | 100  | 16,5 | 15 <sup>30</sup> | 100  | 16,5 | 11 <sup>45</sup>  | 100  | 17,0 |
| 9 <sup>10</sup>  | 100  | 15,0 | 15 <sup>45</sup> | 100  | 17,0 | 12 <sup>00</sup>  | 100  | 17,0 |

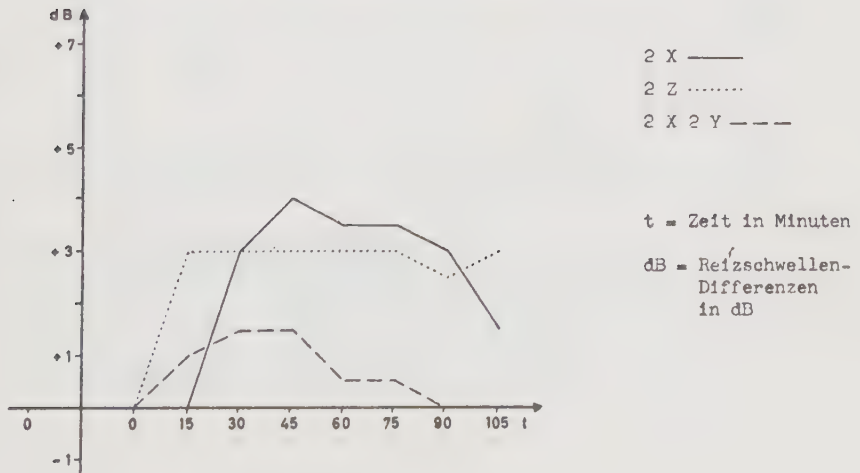
X = M 18 AP 752

Z = Placebo

X = M 18 AP 752

Z = 10 TR

Graphische Darstellung der Reizschwellen-Differenzen



Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Meßwert  
nach 1 Stunde

T A B E L L E :

| Lfd.<br>Nr. | X <sub>1</sub><br>Placebo | X <sub>2</sub><br>M <sub>18</sub> Ap752+Z10TR | d <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> -X <sub>1</sub> | Rangnummern der<br>abs.Differenzen<br>(d.h.ohne Berücksichtigung des<br>Vorzeichens) | Rangnummern<br>mit selteneren<br>Vorzeichen |
|-------------|---------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1           | +1                        | +3                                            | +2                                             | +14,5                                                                                | -3,0                                        |
| 2           | 0                         | +1                                            | +1                                             | +7,5                                                                                 | -11,5                                       |
| 3           | 0                         | +1,5                                          | +1,5                                           | +11,5                                                                                | -3,0                                        |
| 4           | +0,5                      | 0                                             | -0,5                                           | -3                                                                                   | -16,5                                       |
| 5           | 0                         | +1                                            | +1                                             | +7,5                                                                                 |                                             |
| 6           | +0,5                      | +10                                           | +9,5                                           | +18                                                                                  |                                             |
| 7           | +0,5                      | +0,5                                          | 0                                              |                                                                                      |                                             |
| 8           | 0                         | +0,5                                          | +0,5                                           | +3                                                                                   |                                             |
| 9           | 0                         | 0                                             | 0                                              |                                                                                      |                                             |
| 10          | 0                         | +1,5                                          | +1,5                                           | +11,5                                                                                |                                             |
| 11          | 0                         | +1,5                                          | +1,5                                           | +11,5                                                                                |                                             |
| 12          | +0,5                      | -1                                            | -1,5                                           | -11,5                                                                                |                                             |
| 13          | 0                         | -0,5                                          | -0,5                                           | -3                                                                                   |                                             |
| 14          | +1                        | +2                                            | +1                                             | +7,5                                                                                 |                                             |
| 15          | 0                         | +1                                            | +1                                             | +7,5                                                                                 |                                             |
| 16          | 0                         | +2                                            | +2                                             | +14,5                                                                                |                                             |
| 17          | 0                         | +2,5                                          | +2,5                                           | +16,5                                                                                |                                             |
| 18          | 0                         | +0,5                                          | +0,5                                           | +3                                                                                   |                                             |
| 19          | 0                         | +0,5                                          | +0,5                                           | +3                                                                                   |                                             |
| 20          | +3                        | +0,5                                          | -2,5                                           | -16,5                                                                                |                                             |

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Rangsumme S der (1)            |       |
| Rangnummern m.selten.Vorzeich. | 34,0  |
| $E = \frac{n(n+1)}{4}$         | (2)   |
|                                | 45,5  |
| (1) - (2)                      | (3)   |
|                                | -51,5 |

# VORZEICHEN-RANG-TEST nach WILCOXON

73

(bei verbundenen Stichproben)

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Meßwert  
nach  $1\frac{3}{4}$  Stunden

TABELLE:

| Lfd.<br>Nr. | $X_1$<br>Placebo | $X_2$<br>$M_{18}Ap752+Z1oTR$ | $d_1 = X_2 - X_1$ | Rangnummern der<br>abs.Differenzen<br>(d.h.ohne Berücksichtigung des<br>Vorzeichens) | Rangnummern<br>mit selten.<br>Vorzeichen |
|-------------|------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1           | 0                | 00,5                         | +0,5              | 4,5                                                                                  | -10,5                                    |
| 2           | 0                | 0                            | 0                 |                                                                                      | - 4,5                                    |
| 3           | -0,5             | +0,5                         | +1                | 10,5                                                                                 | -10,5                                    |
| 4           | +0,5             | -0,5                         | -1                | 10,5                                                                                 | - 4,5                                    |
| 5           | +0,5             | 0                            | -0,5              | 4,5                                                                                  | - 4,5                                    |
| 6           | 0                | +4                           | +4                | 15                                                                                   | -14,0                                    |
| 7           | 0                | +1                           | +1                | 10,5                                                                                 |                                          |
| 8           | 0                | +0,5                         | +0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 9           | 0                | 0                            | 0                 |                                                                                      |                                          |
| 10          | -0,5             | 0                            | +0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 11          | 0                | 0                            | 0                 | 4,5                                                                                  |                                          |
| 12          | +0,5             | -0,5                         | -1                | 10,5                                                                                 |                                          |
| 13          | 0                | -0,5                         | -0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 14          | +0,5             | +0,5                         | 0                 |                                                                                      |                                          |
| 15          | 0                | +0,5                         | +0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 16          | 0                | +0,5                         | +0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 17          | 0                | +2                           | +2                | 13                                                                                   |                                          |
| 18          | 0                | -0,5                         | -0,5              | 4,5                                                                                  |                                          |
| 19          | 0                | 0                            | 0                 |                                                                                      |                                          |
| 20          | +3               | 0                            | -3                | 14                                                                                   |                                          |

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| Rangsumme S der (1)              |           |
| Rangnummern m. selten. Vorzeich. | 48,5      |
| $\frac{n(n+1)}{4}$               | (2) 68    |
| (1) - (2)                        | (3) -19,5 |

(bei verbundenen Stichproben)

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Meßwert  
bei maximaler Wirkung

TABELLE:

| Lfd.<br>Nr. | X <sub>1</sub><br>Placebo | X <sub>2</sub><br>M <sub>18</sub> Ap752+Z1oTR | d <sub>1</sub> =X <sub>2</sub> -X <sub>1</sub> | Rangnummern der<br>abs.Differenzen<br>(d.h.ohne Berücksichtigung des<br>Vorzeichens) | Rangnummern<br>mit selteneren<br>Vorzeichen |
|-------------|---------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1           | +1                        | +3                                            | +2                                             | +13,5                                                                                |                                             |
| 2           | +0,5                      | +1                                            | +0,5                                           | + 2                                                                                  |                                             |
| 3           | o                         | +1,5                                          | +1,5                                           | + 9,5                                                                                |                                             |
| 4           | +1                        | +1                                            | o                                              |                                                                                      |                                             |
| 5           | +0,5                      | +1                                            | +0,5                                           | + 2                                                                                  |                                             |
| 6           | +0,5                      | +1o                                           | +9,5                                           | +16                                                                                  |                                             |
| 7           | +0,5                      | +1,5                                          | +1,0                                           | + 5                                                                                  |                                             |
| 8           | o                         | +1,5                                          | +1,5                                           | + 9,5                                                                                |                                             |
| 9           | o                         | o                                             | o                                              |                                                                                      |                                             |
| 10          | o                         | +1,5                                          | +1,5                                           | + 9,5                                                                                |                                             |
| 11          | o                         | +1,5                                          | +1,5                                           | + 9,5                                                                                |                                             |
| 12          | +0,5                      | +0,5                                          | o                                              |                                                                                      |                                             |
| 13          | o                         | o                                             | o                                              |                                                                                      |                                             |
| 14          | +1                        | +2                                            | +1                                             | + 5                                                                                  |                                             |
| 15          | o                         | +1,5                                          | +1,5                                           | + 9,5                                                                                |                                             |
| 16          | o                         | +2                                            | +2                                             | +13,5                                                                                |                                             |
| 17          | o                         | +3,5                                          | +3,5                                           | +15                                                                                  |                                             |
| 18          | o                         | +1                                            | +1                                             | + 5                                                                                  |                                             |
| 19          | o                         | +0,5                                          | +0,5                                           | + 2                                                                                  |                                             |
| 20          | +3                        | +1,5                                          | -1,5                                           | - 9,5                                                                                | -9,5                                        |

|                                |     |       |
|--------------------------------|-----|-------|
| Rangsumme S der (1)            |     |       |
| Rangnummern m.selten.Vorzeich. |     | 9,5   |
| $\frac{n(n+1)}{4}$             | (2) | 68    |
| (1) - (2)                      | (3) | -58,5 |

(bei verbundenen Stichproben)

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Meßwert  
nach 1 Stunde

T A B E L L E :

| Lfd.<br>Nr. | $X_1$<br>M <sub>18</sub> Ap752 | $X_2$<br>M <sub>18</sub> Ap752+Z10TR | $d_i X_2 - X_1$ | Rangnummern der<br>abs.Differenzen<br>(d.h.ohne Berücksichtigung des<br>Vorzeichens) | Rangnummern<br>mit selteneren<br>Vorzeichen |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1           | +7                             | +3                                   | -4              | -14                                                                                  | +9,5                                        |
| 2           | +1                             | +1                                   | 0               |                                                                                      | +15                                         |
| 3           | 0                              | +1,5                                 | +1,5            | +9,5                                                                                 | +9,5                                        |
| 4           | +2                             | 0                                    | -2              | -11,5                                                                                | +3,5                                        |
| 5           | +2                             | +1                                   | -1              | -7,5                                                                                 | +7,5                                        |
| 6           | +1                             | +10                                  | +9              | +15                                                                                  |                                             |
| 7           | +1                             | +0,5                                 | -0,5            | -3,5                                                                                 |                                             |
| 8           | +0,5                           | +0,5                                 | 0               |                                                                                      |                                             |
| 9           | 0                              | 0                                    | 0               |                                                                                      |                                             |
| 10          | 0                              | +1,5                                 | +1,5            | +9,5                                                                                 |                                             |
| 11          | +2                             | +1,5                                 | -0,5            | -3,5                                                                                 |                                             |
| 12          | +1                             | -1                                   | -2              | -11,5                                                                                |                                             |
| 13          | 0                              | -0,5                                 | -0,5            | -3,5                                                                                 |                                             |
| 14          | +2                             | +2                                   | 0               |                                                                                      |                                             |
| 15          | +1,5                           | +1                                   | -0,5            | -3,5                                                                                 |                                             |
| 16          | +1,5                           | +2                                   | +0,5            | +3,5                                                                                 |                                             |
| 17          | +1,5                           | +2,5                                 | +1              | +7,5                                                                                 |                                             |
| 18          | +1                             | +0,5                                 | -0,5            | -3,5                                                                                 |                                             |
| 19          | +0,5                           | +0,5                                 | 0               |                                                                                      |                                             |
| 20          | +3,5                           | +0,5                                 | -3              | -13                                                                                  |                                             |

|                                |     |      |
|--------------------------------|-----|------|
| Rangsumme S der (1)            |     |      |
| Rangnummern m.selten.Vorzeich. |     | 45,0 |
| $\frac{n(n+1)}{4}$             | (2) | 60   |
| (1) - (2)                      | (3) | -15  |

(bei verbundenen Stichproben)

Reizschwelldifferenzen zwischen Ausgangswert und Meßwert  
nach  $1\frac{1}{4}$  Stunden

T A B E L L E :

| Lfd.<br>Nr. | X <sub>1</sub><br>M18Ap752 | X <sub>2</sub><br>M <sub>18</sub> Ap752+Z1oTR | d=X <sub>2</sub> -X <sub>1</sub> | Rangnummern der<br>abs.Differenzen<br>(d.h.ohne Berücksichtigung des<br>Vorzeichens) | Rangnummern<br>mit selteneren<br>Vorzeichen |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1           | +4                         | +0,5                                          | -3,5                             | -15                                                                                  | -15                                         |
| 2           | o                          | o                                             | o                                |                                                                                      | -14                                         |
| 3           | o                          | +0,5                                          | +0,5                             | +4                                                                                   | -9                                          |
| 4           | +1,5                       | -0,5                                          | -2                               | -14                                                                                  | -12                                         |
| 5           | +1                         | o                                             | -1                               | -9                                                                                   | -4                                          |
| 6           | o                          | +4                                            | +4                               | +16                                                                                  | -4                                          |
| 7           | o                          | +1                                            | +1                               | +9                                                                                   | -12                                         |
| 8           | o                          | +0,5                                          | +0,5                             | +4                                                                                   |                                             |
| 9           | -1                         | o                                             | +1                               | +9                                                                                   |                                             |
| 10          | -0,5                       | o                                             | +0,5                             | +4                                                                                   |                                             |
| 11          | o                          | o                                             | o                                |                                                                                      |                                             |
| 12          | +1                         | -0,5                                          | -1,5                             | -12                                                                                  |                                             |
| 13          | o                          | -0,5                                          | -0,5                             | -4                                                                                   |                                             |
| 14          | o                          | +0,5                                          | +0,5                             | +4                                                                                   |                                             |
| 15          | o                          | +0,5                                          | +0,5                             | +4                                                                                   |                                             |
| 16          | +0,5                       | +0,5                                          | o                                |                                                                                      |                                             |
| 17          | +0,5                       | +2                                            | +1,5                             | +12                                                                                  |                                             |
| 18          | o                          | -0,5                                          | -0,5                             | -4                                                                                   |                                             |
| 19          | o                          | o                                             | o                                |                                                                                      |                                             |
| 20          | +1,5                       | o                                             | -1,5                             | -12                                                                                  |                                             |

|                          |     |    |
|--------------------------|-----|----|
| Rangsumme S der Rang-    | (1) |    |
| nummern m.selt.Vorzeich. |     | 70 |
| $\frac{n(n+1)}{4}$       | (2) | 68 |
| (1) - (2)                | (3) | 2  |

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Messwert  
nach 1 Stunde

TABELLE:

| Laufende<br>Nummer | Messwerte<br>Placebo | Rang-<br>zahl | Messwerte<br>M <sub>18</sub> Ap752 | Rang-<br>zahl | Messwerte<br>M <sub>18</sub> Ap752+<br>ZloTR | Rang-<br>zahl |
|--------------------|----------------------|---------------|------------------------------------|---------------|----------------------------------------------|---------------|
| 1                  | +1                   | 1             | +7                                 | 3             | +3                                           | 3             |
| 2                  | o                    | 1             | +1                                 | 2,5           | +1                                           | 2,5           |
| 3                  | o                    | 1,5           | o                                  | 1,5           | +1,5                                         | 3             |
| 4                  | +0,5                 | 2             | +2                                 | 3             | o                                            | 1             |
| 5                  | o                    | 1             | +2                                 | 3             | +1                                           | 2             |
| 6                  | +0,5                 | 1             | +1                                 | 2             | +1o                                          | 3             |
| 7                  | +0,5                 | 1,5           | +1                                 | 3             | +0,5                                         | 1,5           |
| 8                  | o                    | 1             | +0,5                               | 2,5           | +0,5                                         | 2,5           |
| 9                  | o                    | 2             | o                                  | 2             | o                                            | 2             |
| 10                 | o                    | 1,5           | o                                  | 1,5           | +1,5                                         | 3             |
| 11                 | o                    | 1             | +2                                 | 3             | +1,5                                         | 2             |
| 12                 | +0,5                 | 2             | +1                                 | 3             | -1                                           | 1             |
| 13                 | o                    | 2,5           | o                                  | 2,5           | -0,5                                         | 1             |
| 14                 | +1                   | 1             | +2                                 | 2,5           | +2                                           | 2,5           |
| 15                 | o                    | 1             | +1,5                               | 3             | +1                                           | 2             |
| 16                 | o                    | 1             | +1,5                               | 2             | +2                                           | 3             |
| 17                 | o                    | 1             | +1,5                               | 2             | +2,5                                         | 3             |
| 18                 | o                    | 1             | +1                                 | 3             | +0,5                                         | 2             |
| 19                 | o                    | 1             | +0,5                               | 2,5           | +0,5                                         | 2,5           |
| 20                 | +3                   | 2             | +3,5                               | 3             | +0,5                                         | 1             |
| R <sub>j</sub>     | R <sub>1</sub> = 27  |               | R <sub>2</sub> = 50,5              |               | R <sub>3</sub> = 42,5                        |               |

$$V = \frac{12}{rK(K+1)} \sum_{j=1}^K R_j^2 - 3r(K+1)$$

$$V = 14,275$$

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Messwert

nach  $1\frac{3}{4}$  Stunden

TABELLE:

| Laufende Nummer | Messwerte Placebo | Rangzahl | Messwerte $M_{18}Ap752$ | Rangzahl | Messwerte $M_{18}Ap752+Z1oTR$ | Rangzahl |
|-----------------|-------------------|----------|-------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| 1               | o                 | 1        | +4                      | 3        | +0,5                          | 2        |
| 2               | 0                 | 2        | 0                       | 2        | o                             | 2        |
| 3               | -0,5              | 1        | o                       | 2        | +0,5                          | 3        |
| 4               | +0,5              | 2        | +1,5                    | 3        | -0,5                          | 1        |
| 5               | +0,5              | 2        | +1                      | 3        | o                             | 1        |
| 6               | o                 | 1,5      | o                       | 1,5      | +4                            | 3        |
| 7               | o                 | 1,5      | o                       | 1,5      | +1                            | 3        |
| 8               | o                 | 1,5      | o                       | 1,5      | +0,5                          | 3        |
| 9               | o                 | 2,5      | -1                      | 1        | o                             | 2,5      |
| 10              | -0,5              | 1,5      | -0,5                    | 1,5      | o                             | 3        |
| 11              | o                 | 2        | o                       | 2        | o                             | 2        |
| 12              | +0,5              | 2        | +1                      | 3        | -0,5                          | 1        |
| 13              | o                 | 2,5      | o                       | 2,5      | -0,5                          | 1        |
| 14              | o                 | 1,5      | o                       | 1,5      | +0,5                          | 3        |
| 15              | o                 | 1,5      | o                       | 1,5      | +0,5                          | 3        |
| 16              | o                 | 1        | +0,5                    | 2,5      | +0,5                          | 2,5      |
| 17              | o                 | 1        | +0,5                    | 2        | +2                            | 3        |
| 18              | o                 | 2,5      | o                       | 2,5      | -0,5                          | 1        |
| 19              | o                 | 2        | o                       | 2        | o                             | 2        |
| 20              | +3                | 3        | +1,5                    | 2        | o                             | 1        |
| $R_j$           | $R_1 = 36,5$      |          | $R_2 = 41,0$            |          | $R_3 = 42,5$                  |          |

$$V = \frac{12}{rK(K+1)} \sum_{j=1}^K R_j^2 - 3r(K+1)$$

$$V = 0,975$$

Reizschwellendifferenzen zwischen Ausgangswert und Wert bei  
maximaler Wirkung

TABELLE:

| Laufende<br>Nummer | Messwerte<br>Placebo | Rang-<br>zahl | Messwerte<br>M <sub>18</sub> Ap752 | Rang-<br>zahl | Messwerte<br>M <sub>18</sub> Ap752<br>+Z1oTR | Rang-<br>zahl |
|--------------------|----------------------|---------------|------------------------------------|---------------|----------------------------------------------|---------------|
| 1                  | +1                   | 1             | +8                                 | 3             | +3                                           | 2             |
| 2                  | +0,5                 | 1             | +2                                 | 3             | +1                                           | 2             |
| 3                  | o                    | 1             | +0,5                               | 2             | +1,5                                         | 3             |
| 4                  | +1                   | 1,5           | +2                                 | 3             | +1                                           | 1,5           |
| 5                  | +0,5                 | 1             | +2                                 | 3             | +1                                           | 2             |
| 6                  | +0,5                 | 1             | +2                                 | 2             | +1o                                          | 3             |
| 7                  | +0,5                 | 1             | +2                                 | 3             | +1,5                                         | 2             |
| 8                  | o                    | 1             | +1                                 | 2             | +1,5                                         | 3             |
| 9                  | o                    | 2             | o                                  | 2             | o                                            | 2             |
| 10                 | o                    | 1             | +0,5                               | 2             | +1,5                                         | 3             |
| 11                 | o                    | 1             | +2                                 | 3             | +1,5                                         | 2             |
| 12                 | +0,5                 | 1,5           | +1                                 | 3             | +0,5                                         | 1,5           |
| 13                 | o                    | 2             | o                                  | 2             | o                                            | 2             |
| 14                 | +1                   | 1             | +3                                 | 3             | +2                                           | 2             |
| 15                 | o                    | 1             | +1,5                               | 2,5           | +1,5                                         | 2,5           |
| 16                 | o                    | 1             | +2                                 | 2,5           | +2                                           | 2,5           |
| 17                 | o                    | 1             | +2                                 | 2             | +3,5                                         | 3             |
| 18                 | o                    | 1             | +1,5                               | 3             | +1                                           | 2             |
| 19                 | o                    | 1             | +1                                 | 3             | +0,5                                         | 2             |
| 20                 | +3                   | 2             | +4                                 | 3             | +1,5                                         | 1             |
| R <sub>j</sub>     | R <sub>1</sub> = 24  |               | R <sub>2</sub> = 52                |               | R <sub>3</sub> = 44                          |               |

$$V = \frac{12}{eK(K+1)} \sum_{j=1}^K R_j^2 - 3r(K+1)$$

$$V = 20,8$$





